

# Restenoseraten intrakoronarer Stents im klinischen Alltag

Klinische und materialtechnische Prädiktoren –  
Daten des Schwedischen Koronarangiografie-  
und Angioplastie- Registers (SCAAR)

---

**Maria Homberg**



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

# **Restenoseraten intrakoronarer Stents im klinischen Alltag**

**Klinische und materialtechnische Prädiktoren – Daten des Schwedischen**

**Koronarangiografie- und Angioplastie- Registers (SCAAR)**

## **INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Maria Homberg**

aus Würzburg

Gießen 2014

Aus der Sektion für Kardiologie, Medizinische Klinik,  
Länssjukhuset i Kalmar, Schweden,

Leiter: Prof. Dr. med. Jörg Carlsson, M.A.

Gutachter: Prof. Dr. Carlsson

Gutachter: Prof. Dr. Böning

Tag der Disputation: 28.10.2014

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	2
1.2 Geschichte der Implantation intrakoronarer Stents.....	13
1.3 Stent-Modelle.....	18
1.3.1 Bare Metal Stents.....	20
1.3.2 Drug Eluting Stents.....	21
1.4 Komplikationen und Probleme der Stent-Implantation.....	25
1.4.1 Stent-Thrombose.....	26
1.4.2 In-Stent-Restenose.....	29
2 Methoden.....	35
2.1 Hintergrund.....	35
2.2 Studiendesign.....	36
2.2.1 SCAAR.....	36
2.2.2 Definitionen.....	40
2.3 Statistik.....	41
3 Ergebnisse.....	44
3.1 Hintergrundcharakteristika.....	45
3.2 Einfluss der Strebendicke von Bare Metal Stents auf die Restenosehäufigkeit. .	51
3.3 Einfluss der Legierung von Bare Metal Stents auf die Restenosehäufigkeit.....	52
3.4 Unterschiede der Restenoserate zwischen DES und BMS.....	54
3.5 Restenoseraten der einzelnen Stentmodelle.....	56
3.6 Klinische Einflussfaktoren auf die In-Stent-Restenosehäufigkeit.....	59
4 Diskussion.....	62
4.1 Beurteilung der Ergebnisse.....	62
4.1.1 Strebendicke als Restenose-Prädiktor bei BMS.....	62
4.1.2 Legierung von BMS als Restenose-Prädiktor.....	69
4.1.3 Reduktion des Restenoserisikos durch DES.....	71
4.1.4 Klinische Prädiktoren für die In-Stent-Restenosehäufigkeit.....	74
4.2 Limitationen.....	78
4.2.1 Einschränkungen des Studientyps.....	78
4.2.2 Denkbare unbekannte Confounder.....	84
5 Schlusswort.....	86

Summary.....	87
Zusammenfassung.....	88
Abkürzungsverzeichnis.....	89
Abbildungsverzeichnis.....	92
Tabellenverzeichnis.....	96
Literaturverzeichnis.....	98
Anhang.....	130
Publikationsverzeichnis.....	143
Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation.....	144
Danksagung.....	145

## Verzeichnis der Anhänge

<b>Anhang 1:</b>	Wallstent, der erste intrakoronare Stent, ein selbstexpandierender Rohrgeflecht-Stent (tubular mesh).....	130
<b>Anhang 2:</b>	Bx Velocity (CYPHER) von Cordis, ein Slotted-Tube-Stent aus 316L-Edelstahl mit 140µm Strebendicke, als BMS (Bx Velocity) oder DES (CYPHER).....	130
<b>Anhang 3:</b>	Medtronic Driver, ein BMS mit L605-Kobaltchrom-Legierung und einer Strebendicke von 91µm, durch die FDA 2003 zugelassen.....	131
<b>Anhang 4:</b>	Multi Link Vision, Abbott Vascular, BMS aus L605-Kobalt-Chrom-Legierung, Strebendicke 81µm, Slotted-Tube-Design.....	132
<b>Anhang 5:</b>	Stents, die über 300 Mal implantiert wurden mit Herstellerangaben...	133
<b>Anhang 6:</b>	Patienteninformation über Aufnahme in das übergeordnete Register SWEDEHEART im Original auf Schwedisch.....	133
<b>Anhang 7:</b>	Online-Formular des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers im Original auf Schwedisch.....	135
<b>Anhang 8:</b>	Arbeitsgruppe des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers (SCAAR) und weitere Beteiligte.....	142



# 1 Einleitung

“Primum non nocere” - dieser Grundsatz des ärztlichen Handelns nach hippokratischer Tradition bestimmt seit Jahrhunderten die Medizin [84]. Der Wunsch, in erster Linie dem Patienten keinen Schaden zuzufügen, treibt die Forschung nach immer risikoärmeren Behandlungsweisen an. Bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK) kann man diese Entwicklung beobachten sowohl bei den herzchirurgischen, als auch bei den interventionellen Therapiemöglichkeiten. Die erste aortokoronare Bypass-Operation 1960 war der erste Schritt der nicht-medikamentösen Behandlung der KHK [86]. Die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) 1977 durch Andreas Grüntzig [53, 54], sowie die erste intrakoronare Stent-Implantation 1987 durch Sigwart et al. [134] waren bedeutende Ereignisse in der Geschichte der Kardiologie, wie im Folgenden noch näher beleuchtet werden soll. Seit den 1980er Jahren hat sich die Methode der Stent-Implantationen stetig fortentwickelt, ebenso wie die koronare Bypass-Chirurgie.

„Erst kommt das Wort, dann die Arznei und dann das Messer.“ [123] Ganz im Sinne von Theodor Billroth<sup>1</sup> kann so bei der Behandlung der KHK für jeden Patienten eine individuelle Risikoeinschätzung und Therapieempfehlung gegeben werden [10].

Ein bedeutendes Problem der Stent-Implantation bleibt die In-Stent-Restenose: Die Notwendigkeit an erneuten Revaskularisierungseingriffen limitiert den Nutzen der Stent-Implantation. Einige technische Stent-Entwicklungen konnten die Restenoserate senken.

Wie materialtechnische Stentcharakteristika das Auftreten von Restenosen beeinflussen, zeigt diese Arbeit durch die Auswertung der Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastieregisters (SCAAR). Bestätigen sich die Ergebnisse von randomisierten Studien im klinischen Alltag?

---

1 Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894), ein bekannter deutscher Chirurg [123]

## **1.1 Koronare Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der wichtigsten Volkskrankheiten. 2007 waren Herzkreislauf-Erkrankungen im Allgemeinen wieder die häufigste Todesursache in Deutschland, nämlich bei 43% aller Todesfälle (Zahl aller Todesfälle: 827155). Davon waren über 91% älter als 65 Jahre [35].

2009 waren in 15,8% (135413) aller Todesfälle ischämische Herzkrankheiten die Ursache<sup>2</sup>. Davon bildeten die chronische ischämische Herzkrankheit mit 73899 Todesfällen (8,6% der Gesamttodesfälle) und der akute Myokardinfarkt mit 56226 Toten (6,6% der Gesamttodesfälle) die Hauptursachen [36]. Bei 7,8% der Bevölkerung lag 2008/2009 eine ärztlich diagnostizierte KHK vor [47]. Diese Zahlen heben die Bedeutung von Diagnostik und Therapie der KHK hervor.

An dieser Stelle soll auf die Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung eingegangen werden, bevor die Stent-Implantation als Therapiemöglichkeit erläutert und ihr geschichtlicher Werdegang umrissen wird.

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Der Beginn liegt in histologischen Veränderungen der Arterienwand. Ab dem mittleren Lebensalter kommt es zu einem zunächst noch physiologischen Umbau: Der Anteil der Proteoglykane und an Kollagen nimmt zu und die Gefäß-Intima wird reicher an extrazellulärer Matix und glatten Muskelzellen. Dies geht fließend über in die Pathogenese der Arteriosklerose, eine pathologische Gefäßversteifung, begünstigt durch Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsarmut und einen gestörten Lipidstoffwechsel [159]<sup>3</sup>. Aufgrund des vermehrten Auftretens in den Industrienationen werden die Arteriosklerose und ihre Folgeerkrankungen zu den Zivilisationskrankheiten gezählt. Während Arteriosklerose der Oberbegriff für die Gesamtheit der pathologischen Vorgänge in der Arterienwand ist, bezeichnet Atherosklerose eine Unterform dieser, wenn auch die häufigste. Eine weitere Form der

---

2 siehe ICD-10-WHO: Ischämische Herzkrankheiten: I20-I25; I20: Angina pectoris, I21: Akuter Myokardinfarkt, I22: Rezidivierender Myokardinfarkt, I23: Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt, I24: Sonstige akute ischämische Herzkrankheit, I25: Chronische ischämische Herzkrankheit

3 Welsch 2003, „Lehrbuch Histologie“, 1. Aufl., S. 218 f.

Arteriosklerose ist die Mönckeberg-Sklerose, d. h. eine fokale Mediasklerose, die v. a. an den Beckenarterien und gehäuft bei Diabetikern auftritt [116]<sup>4</sup>.

Atherosklerose beschreibt die histologischen Umbauvorgänge der Arterienwand, die als Heilungsreaktion auf eine Gefäßverletzung in Form einer Endotheldysfunktion ablaufen. Getriggert durch die Endotheldysfunktion kommt es zu einer Reihe von Veränderungen der Gefäßwand, v. a. der Intima.

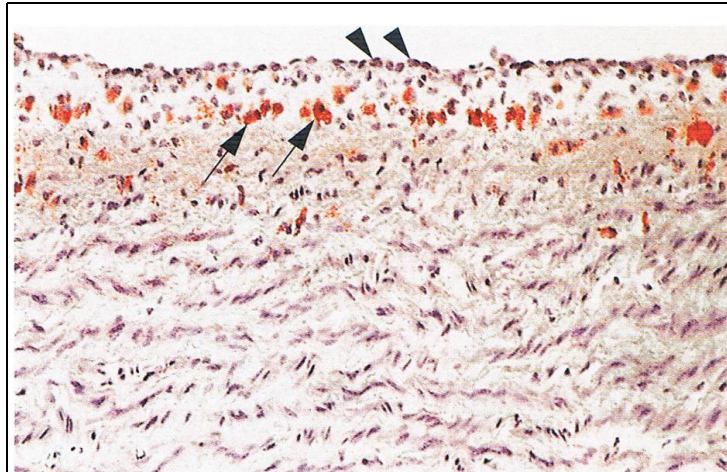


Abb. 1: Atherosklerose einer A. carotis externa des Schweins. Gefrierschnitt (quer); verdickte und zellreiche Intima; viele eingewanderte Makrophagen (Schaumzellen) mit orange gefärbten phagozytierten Lipidtröpfchen (→); ►: Endothel; Färbung: Sudan III und Hämatoxylin; Vergr. 150fach.

Aus WELSCH, Ulrich (Hrsg.): *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie*. 1. Aufl. München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2003. - ISBN 3-437-42420-3, S. 218. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

Diese verdickt sich: Einerseits wandern Makrophagen in die Intima ein und phagozytieren abgelagerte Lipide, andererseits kommt es zu einer Veränderung der extrazellulären Matrix (EZM). Die fettbeladenen Makrophagen, sog. Schaumzellen, setzen gemeinsam mit Thrombozyten PDGF (Platelet derived growth factor) frei, welcher glatte Muskelzellen zur Migration von der Media in die Intima anregt (s. Abb. 1) [159]<sup>5</sup>.

Es folgt ein verstärkter Kollagenumsatz: Einerseits wird Kollagen abgebaut durch

4 Renz-Polster 2004, „Basislehrbuch Innere Medizin“, 3. Aufl., S. 208

5 Welsch 2003, „Lehrbuch Histologie“, 1. Aufl., S. 218

hochregulierte Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs) und Kollagenasen. Andererseits produzieren eingewanderte Muskelzellen und Fibroblasten große Mengen an EZM, v. a. Kollagen [44]. Dies wird vermutlich auch stimuliert durch „fatty streaks“, extrazelluläre Cholesterinablagerungen [159]<sup>6</sup>.

Nach Franco et al. führen entstandene Kollagenfragmente zu einem Abbau lokaler Adhäsionskomplexe in glatten Muskelzellen. Dies erleichtert die Migration der glatten Muskelzellen in die Intima, ebenso wie das sich im Umbau befindende Kollagengerüst, das den Weg frei gibt für einwandernde glatte Muskelzellen. [44]

Die Interaktion zwischen Zellen und extrazellulärer Matrix wird über membranständige Integrinrezeptoren reguliert. Beispielsweise kann die Aktivierung des Integrinrezeptors  $\alpha 2 \beta 1$ , der Kollagen bindet, über intrazelluläre Signalwege mit zytoplasmatischen Tyrosinkinasen zu Migration, Kollagenumbau und Kollagengerüstkontraktion führen. Dies ist ein aktiver Heilungsmechanismus nach Verletzungen. Der Integrinrezeptor  $\alpha 2 \beta 1$  steigert auch die Produktion von MMPs.

Die atherosklerotischen Gefäßläsionen besitzen eine veränderte Kollagenzusammensetzung, einen höheren Anteil von Kollagen an der EZM, sowie Schaumzellen. Kollagen nimmt bis zu 60% des Plaque-Proteins in den Gefäßläsionen ein. Diese Veränderungen betreffen v. a. die Intima, die an Dicke zunimmt und mit ihren fibrösen Plaques und Verkalkungen das Gefäßlumen einengt. Der Ab- und Umbau des Kollagens kann eine Plaque auch mechanisch schwächen und in einer Plaqueruptur resultieren [44], was sich klinisch als akutes Koronarsyndrom manifestiert.

Die Gesamtheit dieser pathophysiologischen Vorgänge führt bei Auftreten an den Koronararterien zur koronaren Herzkrankheit. Sie ist geprägt durch Stenosenbildung und Plaqueruptur.

Die klinische Manifestation der Erkrankung kann unterteilt werden in chronische und akute Vorgänge. Die akute Manifestation ist das akute Koronarsyndrom, das weiter unterteilt wird in instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod. Das akute Koronarsyndrom ist unmittelbar lebensbedrohlich. Chronische KHK tritt als stabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen in Erscheinung [8, 135].

---

6 Welsch 2003, „Lehrbuch Histologie“, 1. Aufl., S. 218

Beim Leitsymptom der Angina pectoris (Brustenge, von lat. angere: verengen, lat. pectus: Brustkorb) unterscheidet man die typische und die atypische Angina pectoris (AP). Die typischen Symptome umfassen

1. retrosternale Schmerzen
2. Provozierbarkeit durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress
3. Besserung durch Ruhe und/oder Nitrate. [8]

Von atypischer AP spricht man, wenn einer dieser Punkte fehlt.

Die stabile AP zeichnet sich durch ihre Reproduzierbarkeit unter körperlichem oder psychischem Stress aus, und verschwindet in Ruhe oder nach Nitroglyzerin-Gabe. Sie wird nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) wie folgt klassifiziert:

Schweregrad	Belastungstoleranz
<b>CCS 1</b>	Keine AP bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung
<b>CCS 2</b>	AP bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, in Kälte, Wind oder psychischer Belastung)
<b>CCS 3</b>	AP bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
<b>CCS 4</b>	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung

Tabelle 1: CCS-Klassifikation der stabilen Angina pectoris [8].

Als instabile Angina pectoris werden eingestuft: Neu aufgetretene AP, Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden (subakute AP), und Ruhe-AP in den letzten 48 Stunden (akute Ruhe-AP). [8] Diese letzte Gruppe unterteilt man weiter in Troponin-positiv und Troponin-negativ aufgrund des unterschiedlichen Risikos für Tod und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen. [8, 57]

Der Myokardinfarkt wird anhand des EKGs in STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction, ST-Hebungsinfarkt) und NSTEMI (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt) unterteilt.

Nach Thygesen et al. ist der akute Myokardinfarkt definiert als die Feststellung einer myokardialen Nekrose, einhergehend mit der klinischen Präsentation einer kardialen Ischämie [151]. Hierzu zählen eine Reihe von Diagnosekriterien, wie der Anstieg oder Abfall kardialer Biomarker, wie Troponin, zusammen mit dem Nachweis einer kardialen Ischämie mit mindestens einem der folgenden Punkte: Symptome einer

Ischämie, EKG-Veränderungen im Sinne einer neuen Ischämie oder ein bildgebender Nachweis über neue Wandbewegungsstörungen oder eine frische Myokardnekrose.

Für die Diagnose eines früheren Herzinfarkts wird mindestens eines der folgenden Kriterien vorausgesetzt: Entwicklung einer pathologischen Q-Zacke im EKG mit oder ohne Symptome, ein bildgebender Nachweis einer regionalen Kontraktionsstörung oder von ausgedünntem Myokard im Sinne eines Verlusts an vitalem Myokard bei Fehlen von anderen, nicht-ischämischen Ursachen und pathologische Befunde im Sinne eines abheilenden oder abgeheilten Myokardinfarkts. [151]

Der Übergang von STEMI, NSTEMI und instabiler Angina pectoris ist fließend. Die Diagnose und die Zeit zwischen Auftreten und Diagnose entscheidet über die weitere Therapie und Revaskularisierungsstrategie [8, 135].

Die Zielsetzung der invasiven kardiologischen Diagnostik (Koronarangiografie und linksventrikuläre Angiografie) ist die Beschreibung der Stenosenmorphologie, sowie die Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion. Die Befunde sollen in Zusammenhang gebracht werden mit den Ergebnissen der nicht-invasiven Diagnostik [93]<sup>7</sup>. Der Vorteil der diagnostischen Koronarangiografie bei KHK ist, dass gegebenenfalls unmittelbar therapeutisch interveniert werden kann. Dies geschieht mittels PTCA (Perkutane transluminale Koronarangioplastie), d. h. alleiniger Stenosenaufdehnung mittels Ballondilatation, oder mit Stent-Implantation. Der Begriff der perkutanen Koronarintervention (PCI) umfasst sowohl die Ballonerweiterung als auch die Stentimplantation. Auch die Rotablation oder andere Techniken wie die Laserangioplastie oder Atherektomie können unter den Begriff der PCI fallen. Vereinzelt werden auch diagnostische Techniken unter PCI subsummiert. Auch wenn die Messung der Fractional Flow Reserve (FFR-Messung<sup>8</sup>) oder der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) nicht die Veränderung des Kranzgefäßes zum Ziel haben, so sind diese Techniken durch das Einführen eines Koronardrahtes in das Gefäß doch invasiv und mit entsprechenden Komplikationsrisiken behaftet. Im SCAAR wird jedes Einführen eines Koronardrahtes in ein Kranzgefäß als PCI bezeichnet, ganz gleich ob dieses therapeutischen oder diagnostischen Zwecken dient. Das Einführen eines

---

<sup>7</sup> Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 192

<sup>8</sup> Fraktionelle Flussreserve bezeichnet das Verhältnis des Blutdrucks bei maximaler Hyperämie hinter einer Stenose im Vergleich zu vor der Stenose (aortaler Blutdruck). [93, 153]

Koronardrahtes in therapeutischer Absicht ist in diesem Sinne auch eine PCI, wenn alle Versuche, einen Ballon oder Stent vorzubringen, scheitern.

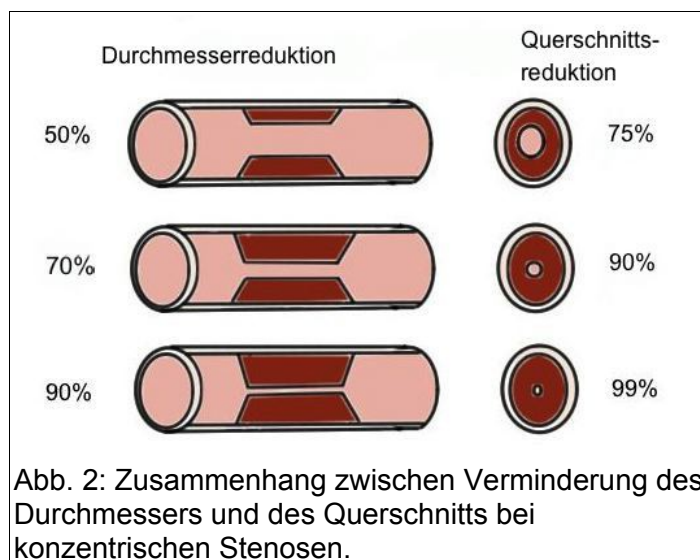
Schon beim Gesunden und in Ruhe ist das Herz das Organ mit der größten arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Bei der KHK ist die Koronarreserve eingeschränkt, d. h. die Differenz der Koronardurchblutung in Ruhe und bei maximaler Steigerung nimmt ab, da bei zunehmender Koronarstenose die poststenotischen Arteriolen kompensatorisch dilatieren. Bei jeglicher Steigerung des Sauerstoffbedarfs kommt es durch die fehlende Möglichkeit der Flusssteigerung zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf [93]<sup>9</sup>.

Eine geringe Lumeneinengung der Koronararterien ist noch asymptomatisch. Ab einer Lumeneinengung von 75% gehen Lapp et al. von einer Halbierung der Koronarreserve aus. Bei Belastungsuntersuchungen könnte man dann die Ischämie-Reaktion des Myokards feststellen. Bei Lumeneinengungen von mehr als 90% ist selbst die Ruhedurchblutung eingeschränkt [93]<sup>10</sup>.

In der Koronarangiografie wird der Stenosegrad beurteilt. Im klinischen Alltag geschieht dies meist semiquantitativ, d. h. durch visuelle Einschätzung. Für wissenschaftliche Fragestellungen wird auch die Quantitative Koronarangiografie

(QCA) verwendet, die software-unterstützt den Stenosegrad berechnet [93]<sup>11</sup>.

Zu unterscheiden sind die Begrifflichkeiten Stenose und Lumeneinengung. Die Durchmesserreduktion entspricht dabei der Stenose, während die Querschnittsverminderung der Lumeneinengung entspricht. Der Durchmesser und der



9 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 192 f.

10 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 193

11 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 193 f.

Gefäßquerschnitt stehen über die Formel  $A=r^2 \cdot \pi$  (A: Fläche, r: Radius,  $\pi$ : Kreiszahl, ca. 3,14) in Verbindung. Diesen Zusammenhang verdeutlicht Abb. 2 anhand von einigen beispielhaften Stenosegraden. Der Stenosegrad wird als Durchmesserreduktion in % angegeben, im Vergleich zu einem angrenzenden, nicht betroffenen Segment.

Im Allgemeinen verursachen 50%ige (intermediäre) Stenosen erst bei hoher Anstrengung Beschwerden, 75%ige Stenosen bei alltäglicher Belastung und 95%ige Stenosen schon bei geringer Belastung eine Ischämie [15].

Zur koronarangiografischen Beurteilung sind die epikardialen Koronararterien nach der American Heart Association in Segmente eingeteilt (s. Abb. 3).

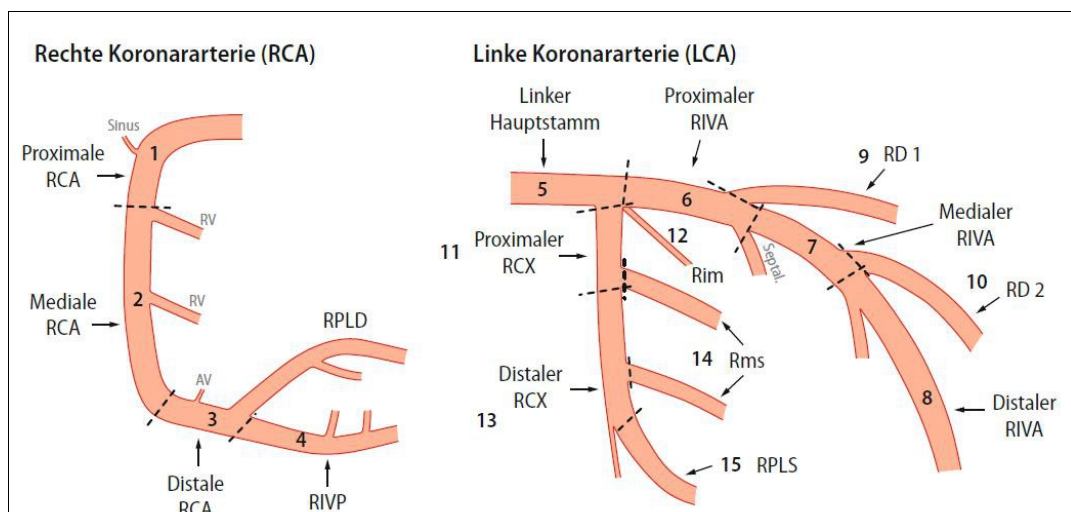
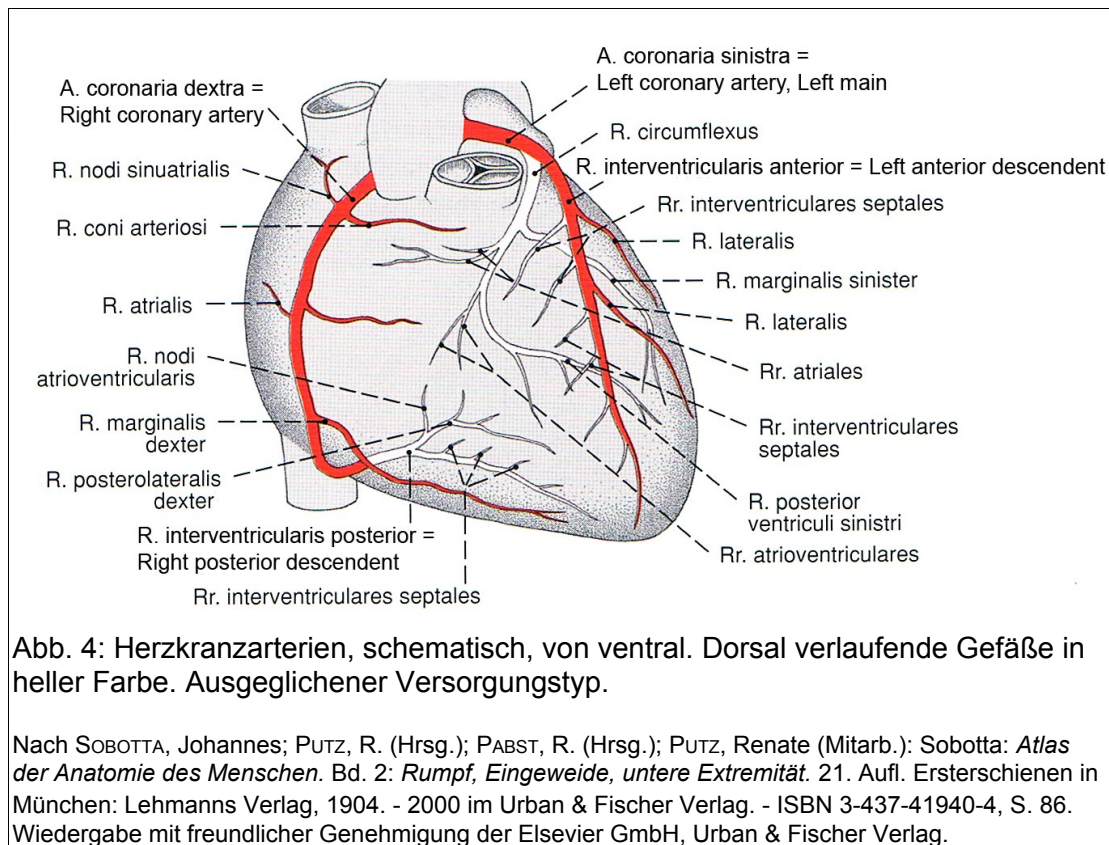


Abb. 3: Segmente der Koronararterien nach der AHA. Verwendete Abkürzungen: RCA: Rechte Koronararterie, RIVP: R. interventricularis posterior, RPLD: R. posterolateralis dexter, LCA: Linke Koronararterie, RCX: R. circumflexus, Rms: R. marginalis sinister, RPLS: R. posterolateralis sinister, RIVA: R. interventricularis anterior, RD: R. diagonalis.

Aus Bonzel 2009 nach AUSTEN, W.G.; EDWARDS, J.E.; FRYE, R.L.; GENSINI, G.G.; GOTT, V.L.; GRIFFITH, L.S.; MCGOON, D.C.; MURPHY, M.L.; ROE, B.B.: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. In: *Circulation* Band 51 (1975), S. 5-40). Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer Health.

Zum Vergleich mit der anatomischen Übersicht siehe Abb. 4.





Der Schweregrad der Erkrankung wird angegeben in Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung. Die Einteilung bezieht sich auf die drei Gefäßsysteme R. interventricularis anterior (RIVA, LAD), R. circumflexus (RCX) und die rechte Koronararterie (RCA). Kriterium ist, ob dort eine >50%-Stenose vorliegt.

Weiterhin wird in der Koronarangiografie die Stenosemorphologie beurteilt. Sie fließt mit ein in die Therapieentscheidung zwischen konservativer Therapie, Bypass-Operation und PCI [93]<sup>12</sup>. Außerdem beeinflusst die Stenosemorphologie die Erfolgs- und Komplikationsrate der PTCA und der Stent-Implantation [118, 119].

Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) definierten 1988 eine erfolgreiche PTCA als eine Angioplastie, die eine Lumenerweiterung von  $\geq 20\%$  erzielt, sowie einen finalen Stenosendurchmesser von  $< 50\%$ , ohne das Eintreten von Tod oder akutem Myokardinfarkt oder dem Bedarf an einer notfallmäßigen Bypass-Operation [118].

<sup>12</sup> Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 195 f.

Das ACC und die AHA hielten damals schon individuelle Patientenfaktoren fest, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche PTCA einhergingen: Das Alter (<65J.), sowie das Geschlecht (männlich). Ebenso verfassten sie eine Klassifikation der Koronarstenosen zur Risikoabschätzung für eine erfolgreiche PTCA. Diese basiert auf der Beobachtung, dass die angiografisch sichtbare Stenosenmorphologie ganz entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Angioplastie hat.

	Prognose für erfolgreiche PTCA nach ACC/AHA	Prognose für erfolgreiche PTCA nach Ellis et al.	Stenosenmorphologie
<b>Typ A Stenosen</b> (wenig komplex)	≥85%	92%	Fokal (Länge <10mm) Konzentrisch Leicht zugänglich Nicht anguliertes Segment (<45°) Glatte Kontur Wenig oder keine Verkalkung Weniger als komplett verschlossen Nicht am Ostium gelegen Keine Einbeziehung eines größeren Seitenasts Abwesenheit von Thrombus
<b>Typ B Stenosen</b> (mäßig komplex)  nach Ellis et al.: B1: ein B- Charakteristikum trifft zu B2: ≥2 B- Charakteristika treffen zu	60-85%	B1: 84%       B2: 76%	Schlauchförmig (Länge 10-20mm) Exzentrisch Mäßig geschlängeltes proximales Segment Mäßig anguliertes Segment (45-90°) Unregelmäßige Kontur Mäßige oder schwere Verkalkung Komplettverschlüsse <3 Monate alt Ostiumstenose Bifurkationsstenosen, die zwei Führungsdrähte erfordern Jeglicher Thrombus vorfindbar
<b>Typ C Stenosen</b> (hoch komplex)	<60%	61%	Diffus (Länge >2cm) Stark geschlängeltes proximales Segment Stark angulierte Segmente >90° Komplettverschlüsse >3 Monate alt und/oder Überbrückung von Kollateralen Keine Möglichkeit zum Erhalt großer Seitenäste Degenerierter Venenbypass mit brüchigen Stenosen

Tabelle 2: Stenostypen nach ACC/AHA [118, 119], modifiziert nach Ellis et al.

Diese Einteilung des ACC und der AHA von 1988 nimmt eine Risikostratifizierung in die Stenostypen A, B und C vor [118, 119]. Entsprechend der angiografisch ersichtlichen Stenosencharakteristika kann man entsprechend der Typen eine Prognose bezüglich des Interventionserfolgs abgeben (siehe dazu Tabelle 2). 1990 spezifizierten Ellis et al. diese Einteilung noch bezüglich der Unterscheidung in B1 und B2. Im Hoch- und Niedrigrisikobereich (Typen C und A) bestätigten Ellis et al. die Ergebnisse des ACC/AHA Task Force Reports. Lediglich im wichtigen Mittelfeld (Typ B) von häufig anzutreffenden Stenosen verbesserten Ellis et al. die Klassifikation durch die Einteilung in B1 und B2 (siehe dazu Tabelle 2). Diese angiografische Einteilung der Stenosen gibt eine gute Prognose über Erfolg und Komplikationsrate der PTCA ab ( $p < 0,001$ ) [39].

Die Forschungsgruppe „Thrombolysis In Myocardial Infarction“ (TIMI) [149] definierte die TIMI-Einteilung des koronaren Blutflusses. Damit wird eine Aussage getroffen über die koronare Durchblutung bei Myokardinfarkt. Es wird angiografisch beurteilt, wie sich die Arterie und das nachfolgende Stromgebiet distal der Stenose mit Kontrastmittel füllt. Die Einteilung ist prognostisch relevant für den Erfolg der Reperfusion.

Aus Bonzel et al. [15] nach The TIMI study group [149]:

TIMI Grad 0	Keine Perfusion	Kein antegrader Fluss über die Verschlussstelle hinaus nachweisbar
TIMI Grad 1	Minimale Perfusion	Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle nur schwach, ohne das gesamte Koronargefäß distal zu füllen
TIMI Grad 2	Partielle Perfusion	Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle und füllt das distale Gefäß vollständig. Kontrastmittelfüllung oder -auswaschung ist verzögert gegenüber anderen Gefäßabschnitten
TIMI Grad 3	Vollständige Perfusion	Normale Kontrastmittelfüllung und -auswaschung

Die Behandlung der KHK besteht in der Revaskularisierung des ischämischen Myokards. Dies kann durch drei Methoden geschehen: die Bypass-Operation, die PTCA (meist mit Stent-Implantation, PCI), und die Thrombolyse. Die Thrombolyse ist eine Behandlungsmöglichkeit des akuten Gefäßverschlusses, wobei die meisten Patienten mit STEMI heutzutage einer primären PCI zugeführt werden. [69, 70]

Die Behandlungsstrategien der KHK sind wegen der stetigen Weiterentwicklung der Techniken und Materialien einem ständigen Wandel unterworfen.

Die Nationale Versorgungsleitlinie der chronischen KHK [8] empfiehlt, bei KHK mit signifikanter ( $\geq 50\%$ ) Hauptstammstenose der linken Koronararterie (LM) eine aortokoronare Bypass-Operation (ACB) anzustreben. Ebenso wird dies empfohlen bei Dreigefäßerkrankung und reduzierter Ventrikelfunktion. Bei Mehrgefäßerkrankung sollte eine komplette Revaskularisierung stattfinden. Dass Patienten mit Mehrgefäßerkrankung einen Überlebensvorteil haben, wenn sie einer ACB zugeführt werden im Vergleich zur PCI, zeigt auch die Metaanalyse mehrerer Beobachtungsstudien von Efirid et al. [37]. Während das 1-Jahres-Ergebnis der SYNTAX-Studie noch einen Vorteil für ACB bei Dreigefäßerkrankung oder LM-Stenose bescheinigte in Bezug auf MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events) [132], zeigt die SYNTAX-Studie nach fünf Jahren keinen Unterschied für MACCE im Vergleich zwischen PCI und ACB bei Dreigefäßerkrankung und LM-Stenose [99].

Bezüglich einer proximalen LAD-Stenose ( $\geq 70\%$ ) wird empfohlen, diese unabhängig von der Symptomatik zu revaskularisieren. Patienten mit einer anderen Eingefäßerkrankung als in der LAD, die symptomatisch ist und medikamentös nicht beherrschbar, sollen einer PCI zugeführt werden.

Älteren Patienten (über 75 Jahre) wird bei medikamentös therapieresistenter AP die Revaskularisierung empfohlen. PCI und ACB bessern hier die Symptomatik, ohne die Sterblichkeit zu erhöhen [8].

Es gilt also, für jeden Patienten individuell die richtige Revaskularisations-Strategie auszuwählen. Neben der koronaren Bypass-Chirurgie hat die intrakoronare Stent-Implantation heute eine bedeutende Rolle in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Hier soll die Entwicklung bis zur heutigen Technik dargestellt werden.

## ***1.2 Geschichte der Implantation intrakoronarer Stents***

Vor der Implantation der ersten intrakoronaren Stents liegen rund drei Jahrhunderte der Entwicklung der Katheterintervention am Herzen. Schon der Engländer Stephen Hales führte 1711 die ersten Herzkatheterisierungen an Pferden durch. Er maß dabei mit einem System aus Messing- und Glasröhren die intrakardialen Drücke [101]. Im 19. Jahrhundert folgten eine Reihe weiterer experimenteller Herzkatheterisierungen, doch der nächste große Schritt gelang 1929 dem damaligen Assistenzarzt Werner Forßmann mit der Selbstkatheterisierung seines rechten Vorhofs. Er hielt die Position des Katheters mittels Röntgenkontrolle fest und publizierte sein Ergebnis kurz darauf [43]. War diese mutige Selbstkatheterisierung damals höchst umstritten, so zeigte sie doch neue Wege und Möglichkeiten für die Entwicklung der Herzkatheterisierung auf. 1936 begannen der amerikanische Physiologe und Arzt Dickinson W. Richards und der französische Internist André F. Cournand am New Yorker Krankenhaus Bellevue ihre Forschungen der Physiologie des rechten Herzens. 1956 erhielten Forßmann, Richards und Cournand gemeinsam den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie für ihre Forschungen an der Physiologie des Herzens und dem Fortschritt bei der Herzkatheterisierung. Zu diesem Zeitpunkt war Forßmann jedoch schon lange niedergelassener Urologe, da er nach seiner viel diskutierten Selbstkatheterisierung während seiner Assistenzarztzeit keinen Fuß mehr in der Kardiologie fassen konnte. Sowieso findet man einige Zusammenhänge zwischen interventioneller Kardiologie und Urologie, wenn man bedenkt, dass einige Methoden der kathetergestützten Dilatation von Gefäßstenosen schon 150 Jahre vorher für Harnröhrenstrikturen genutzt wurden, sogar schon von den Ägyptern 300 B.C. [101].

In den 1940er und 50er Jahren gab es viele Versuche, Fortschritte auf dem Gebiet der Ventrikulografie, Aortografie und schließlich Koronarangiografie zu machen. Ebenso machten Verbesserungen der Röntgentechnik es möglich, ab 1950 die angiografischen Aufnahmen auf Rollfilmen festzuhalten, statt wie bisher auf Einzelbildkassetten. Bei der Entwicklung der Kathetertechnik ist der schwedische Radiologe Seldinger zu nennen, der 1953 die heute weit verbreitete Seldinger-Technik einführte, bei der die Punktion

von Blutgefäßen durch einen Führungsdraht erleichtert wird [101, 129].

Einen weiteren großen Fortschritt brachte 1958 der amerikanische Kinderkardiologe Mason Sones, der durch das zunächst versehentliche Einführen des Ventrikulografiekatheters in das rechte Koronarostium als Erster selektiv die Koronararterien darstellte. Daraufhin entwickelte er diese selektive Bildgebung der Koronarien noch weiter und schuf so die Grundlage für die diagnostische Koronarangiografie [101].

1967 verbesserte Melvin Judkins die Methode durch die Einführung zweier verschieden vorgeformter Katheter für das linke und rechte Koronarostium. Diese Judkins-Katheter sind heute noch die meistverwendeten für die Koronarangiografie [101].

In den 1960er Jahren entwickelte der amerikanische Radiologe Charles Theodore Dotter eine Methode, bei der er mittels mehrerer coaxial übereinandergeschobener Katheter periphere Arterienstenosen dilatieren konnte. 1964 dilatierte er auf diese später als "Dotter-Methode" bekannte Art und Weise eine kurze segmentale Stenose der A. poplitea einer Patientin mit nekrotischen Zehen. Dies war die erste PTA (Perkutane transluminale Angioplastie) am Menschen [110]. Dieser Methode waren jedoch Grenzen gesetzt, da auf die Gefäßwände und die Plaque hohe Scherkräfte einwirkten, die z. B. periphere Embolien verursachten.

In eine andere Richtung ging der in Zürich tätige Kardiologe Andreas Grüntzig, der daran arbeitete, arterielle Stenosen mit einem Ballonkatheter zu dilatieren, besonders in Hinblick auf die Anwendung in den Koronararterien. Vier Jahre lang bastelte er gemeinsam mit seiner damaligen Frau, sowie mit seiner Assistentin Maria Schlumpf und deren Mann abends und am Wochenende in seiner Küche an besseren, dünneren Kathetern, besonders mit Ballon und doppeltem Lumen. Durch den Kunststofftechniker Dr. Heinrich Hopf wurde Grüntzig auf den Kunststoff Polyvinyl-Chlorid (PVC) aufmerksam, der sich besonders als Ballonmaterial eignete, da er eine höhere Stabilität als das elastische Latex aufwies [101, 124]. Die ersten Koronardilatationen mit diesen doppelumigen PVC-Ballonkathetern führte er an Hunden durch, und stellte seine Ergebnisse 1976 auf dem Kongress der American Heart Association in Miami, Florida, vor. Daraufhin lud ihn der Kardiologe Richard Myler nach San Francisco ein, um dort mit ihm gemeinsam PTCA's (Perkutane Transluminale Koronarangioplastien) am

Menschen intraoperativ vor Bypass-Operationen durchzuführen. Nach 15 weiteren intraoperativen PTCA's führte Grüntzig schließlich am 16. September 1977 die erste PTCA am wachen Patienten in Zürich durch. Sein erster Patient war ein 38-jähriger Versicherungskaufmann mit isolierter schwerer proximaler Stenose der LAD. Die Intervention verlief komplikationslos und in angiografischer 1-Monats- und 10-Jahres-Kontrolle zeigte sich keine Restenose [82, 101]. In Folge behandelte er noch vier weitere Patienten mit der PTCA, bis er im Februar 1978 seine ersten fünf Fälle im Lancet vorstellte [53].

Pathophysiologisch gesehen gingen sowohl Dotter 1964, als auch Grüntzig 1978 davon aus, dass die Stenosenaufweitung durch eine Kompression der arteriosklerotischen Plaque funktionierte. 1980 zeigte die Arbeitsgemeinschaft um Amplatz, dass die Stenosenaufweitung vielmehr durch Plaquerupturen mit lokalisierten tiefen Intimadissektionen funktionierte [30]. Bei der Ballondilatation wird das Gefäßlumen durch eine kontrollierte Gefäßverletzung erweitert. Eine Reihe von Verletzungen spielen dabei eine Rolle: Abtragung (Denudation) des Endothels, Fissur, Dehnung und Unterbrechung des Plaques, Intimadissektionen, Mediarisse, aneurysmatische Dehnung von Media und Adventitia [104].

Durch Freilegung von thrombogenem Bindegewebe bei der PTCA oder auch durch Dissektionen kann es zu akuten Gefäßverschlüssen kommen. Dies trat innerhalb der ersten 24h in 6-8% der Fälle auf. Bis in die späten 1980er und zu Beginn der 1990er Jahre verblieb diese Komplikationsrate immerhin bei 4-8%, wobei davon mehr als 20% der Patienten eine notfallmäßige Bypass-Operation benötigten [104].

1984, inzwischen an der Emory University, Atlanta, tätig, leitete Grüntzig die erste von vielen Studien zum Vergleich von Mehrgefäß-PTCA und CABG-Operation in die Wege: den Emory Angioplasty vs. Surgery Trial (EAST) [81, 83].

In den folgenden Jahren stiegen die Zahlen der PTCA als Behandlungsstrategie der KHK stetig. Ein großes Problem bildeten jedoch Restenosen, die in bis zu 50% der Fälle auftraten, die mit alleiniger PTCA behandelt wurden [79, 106]. Als Antwort auf die Mikroverletzungen der Gefäßwand, die bei der Stenosenaufdehnung entstehen, kann es durch eine Überstimulierung der autogenen Heilungsmechanismen zu einer überschießenden Intimahyperplasie kommen.

Es wandern dabei glatte Muskelzellen aus der Media in die Intima ein und produzieren dort eine Matrix, die hauptsächlich aus Kollagen besteht. Durch diese Intimahyperplasie kommt es zu einer Wiedereinengung des zuvor aufgedehnten Gefäßlumens [21, 44]. Desweiteren hat das neugebildete vaskuläre Bindegewebe die Tendenz, sich zu kontrahieren, so dass sich äußerer Gefäßdurchmesser und inneres Lumen verkleinern. Man nennt dies auch konstriktives Remodeling [44].

Auch die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand bedingen eine initiale Wiedereinengung des Gefäßlumens nach alleiniger Ballonaufdehnung, ohne die Implantation einer stützenden Struktur in das Gefäß.

Um nach der Ballondilatation (PTCA) diesen elastischen Rückstellkräften entgegenzuwirken, um die Konstriktion der bindegewebigen Narbe zu verhindern, und um akute Gefäßverschlüssen nach Ballondilatation unmittelbar zu beheben, wurden schließlich die Stents entwickelt. 1987 berichteten Sigwart et al. von der ersten Implantation eines intrakoronaren Stents beim Menschen, dem Wallstent, einem selbstentfaltenden Edelstahl-Stent (s. Anhang 1, S. 130) [21, 134].

Der Begriff Stent ist auf den englischen Zahnarzt Charles Thomas Stent (1807-1885) zurückzuführen, der Mitte des 19. Jahrhunderts eine neue Abdruckmasse für Zahnabdrücke entwickelte, die daraufhin „Stent's Material“ genannt wurde. Diese Masse wurde desweiteren während des Ersten Weltkriegs von dem plastischen Chirurgen Johannes F. S. Esser zur Rekonstruktion von dermalen Defekten benutzt. Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte sich aus dem Begriff „Stent's Material“ die Kurzform Stent [102, 107]. Heute wird der Begriff Stent für die stabilisierenden Röhren verwendet, die in stenosierten Gefäßen, aber auch z. B. Gallenwegen, implantiert werden, um diese offenzuhalten. Stents, die in Koronargefäße eingesetzt werden, haben die Form eines schlauchförmigen Drahtgeflechts. Unterschiedliche Designs und Materialien wurden entwickelt, wie weiter unten dargelegt wird.

Die "STent REStenosis Study"/STRESS [122] und Benestent-Studie [130] zeigten 1993 signifikant reduzierte Restenoseraten für die mit Stent behandelten Patienten im Vergleich zu der Gruppe mit alleiniger PTCA: Die STRES-Studie zeigte eine Reduktion der Restenoserate von 42% auf 32% ( $p=0,04$ ), die Benestent-Studie von 32% auf 22%



( $p=0,02$ ). 1994 waren in Amerika zwei Stents durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen: der Gianturco-Roubin Stent und der Palmaz-Schatz Stent [21].

Nach diesen Studien stieg die Verwendung von intrakoronaren Stents an, sodass 1998 in 70% aller PCTA's ein Stent implantiert wurde [94]. Zwar konnten durch Stent-Implantation die Restenosen im Vergleich zu alleiniger PTCA gesenkt werden, durch die steigenden Zahlen der Stent-Implantationen jedoch blieb die Restenose ein bedeutendes Problem.

Dies trieb die Entwicklung der medikamentfreisetzenden Stents (Drug Eluting Stents, DES) voran, die mit einem Polymer beschichtet sind, der ein Zytostatikum oder Immunsuppressivum enthält und dieses allmählich freigibt. Dies hemmt die Bildung der Neointima, wodurch es zu weniger Restenosen kommt, wie unten erläutert wird. Auch die vorliegende Studie des SCAARs vergleicht die Restenoserate von DES und BMS.

Nach der Indikation und der Stenose unterscheidet man sowohl für BMS-, als auch für DES-Implantation sog. „On-Label-Use“ und „Off-Label-Use“. On-Label-Use bezeichnet den nach der FDA sicheren und effektiven Gebrauch von DES, wie er durch randomisierte Studien dargelegt wurde [51, 97, 100, 143, 156, 157]. Die zugelassene Anwendung von Sirolimus-freisetzenden Stents betrifft nur fokale De Novo-Koronarstenosen, also nicht vorbehandelte Läsionen, die  $\leq 30\text{mm}$  lang sind mit einem Referenzgefäßdurchmesser von  $\geq 2,5$  und  $\leq 3,5\text{mm}$ . Die Zulassung für Paclitaxel freisetzende Stents unterscheidet sich nur in der Länge ( $< 28\text{mm}$ ) und Referenzgefäßdurchmesser ( $> 2,5\text{mm}$  bis  $< 3,75\text{mm}$ ) [97, 113, 143]. Jeder andere Gebrauch von DES fällt unter Off-Label-Use, also nicht vorschriftsmäßige Verwendung. Dies nimmt immerhin den Großteil der DES-Implantationen ein mit 60-80%, je nach Land [27, 97, 113]. Zu für DES offiziell nicht zugelassenen Anwendungen gehören lange Stenosen, Bypass-Gefäße, In-Stent-Restenosen, akuter Myokardinfarkt, Stenose des Hauptstamms der linken Koronararterie, und Läsionen in Ostiumsnähe [113]. Für BMS wurden in den Untersuchungen dieselben Anwendungskriterien wie für DES zu Grunde gelegt [27, 97]. On- und Off-Label-Gebrauch von BMS und DES unterscheiden sich jedoch nicht signifikant bezüglich Mortalität und Myokardinfarkt [27, 161, 162].

Während randomisierte Studien häufig hoch selektierte Patientengruppen auswerten, geben Registerstudien wie die des SCAARs die alltägliche Mischung an Off- und On-Label-Stent-Gebrauch wieder, d. h. sie haben eine höhere externe Validität. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie über die Restenose-Rate von Stents im klinischen Alltag sind deshalb von Bedeutung.

Neben Ballondilatation und Stent-Implantation kann als weiteres interventionelles Verfahren der Behebung von Koronarstenosen die Rotablation genannt werden. Diese Methode ist jedoch alleinigen Stenten von Stenosen nicht überlegen. Deshalb ist sie nicht standardmäßig empfohlen, sondern einzelnen komplexen kalzifizierten Stenosen vorbehalten. [3] Weitere neue Entwicklungen beinhalten DES mit biologisch abbaubarem Polymer: Diese sind seit 2008 in Erprobung, um bei DES das Risiko sehr später Stent-Thrombosen zu reduzieren. [52, 138, 160] Neueste Entwicklungen brachten auch vollständig abbaubare Magnesium-Stents hervor [24].

Neben der eben beschriebenen Entwicklung der Techniken und Möglichkeiten der interventionellen Kardiologie hat sich auch die koronare Bypass-Chirurgie weiterentwickelt. Obwohl das Patientengut, das einer ACB zugeführt wird, immer älter ist, schwerere KHK hat und mehr Komorbiditäten, sinkt die Gesamtmortalität der ACB [6, 120]. Wie zuvor beschrieben, muss für jeden Patienten individuell die beste Revaskularisierungs-Strategie ausgewählt werden. Diese Arbeit beschäftigt sich v. a. mit der interventionellen Revaskularisierung.

### ***1.3 Stent-Modelle***

Intrakoronare Stents sind zylindrische, hohle Röhrchen mit variablem Design, die kathetergestützt in Gefäßstenosen implantiert werden können, um das Lumen wieder zu vergrößern. Man unterscheidet selbst expandierende Stents, die heute in der Kardiologie keine Rolle mehr spielen [93]<sup>13</sup> und ballonexpandierbare Stents [21, 93].

Koronare Stents unterscheiden sich in ihrem Aufbau. Man unterscheidet Coil-Stents, d.h. Stents in Form einer Draht-Spule [21], die heute nicht mehr angewendet werden [93]<sup>13</sup>, Stents in Form eines Rohrgeflechts (tubular mesh), wie der erste intrakoronare Stent, der Wallstent (s. Anhang 1, S. 130) [21, 134], Slotted-Tube-Stents (s. Anhang 2, S. 130 und Anhang 4, S. 132), bei denen aus einem Metallrohr Einzelteile per Laser ausgeschnitten werden, sodass eine Gitterstruktur entsteht, modulare Stents (s. Anhang 3, S. 131), Stents in Hybriddesign, einer Weiterentwicklung des modularen Aufbaus, Stents mit helikalem Design und mit multizellulärem Design [93]<sup>13</sup>.

Es gibt Stents, die nur aus der Metallstruktur bestehen, Bare-Metal-Stents (BMS), sowie Stents, die mit einer Matrix beschichtet sind, aus der ein proliferationshemmendes Medikament freigesetzt wird, Drug-Eluting Stents (DES) (siehe unten). Als weiteres technisches Detail lässt sich die Stent-Strebendicke spezifizieren, also die Dicke der einzelnen Draht-Streben des Stent-Gerüsts. Die Dicke variiert zwischen 50µm-140µm [76, 108], wobei heutige Stents eher Strebendicken zwischen 60µm-100µm aufweisen.

Die Stents unterscheiden sich je nach Design und Strebendicke in ihrer Rigidität/Flexibilität, in ihrer Radialkraft und somit in der plastischen Deformation [58, 93]<sup>13</sup> nach Implantation (elastic recoil) [21], in ihrer Röntgensichtbarkeit, in der Zugänglichkeit zu Seitästen [93]<sup>13</sup> und in ihrer Wirkung auf die Gefäßwand, die z. B. in Intimahyperplasie mit Restenose resultiert [21, 79, 76, 108].

Bei der Auswahl der Stentmaterialien ist eine hohe Biokompatibilität und Korrosionsbeständigkeit wichtig [41, 65, 71, 93]<sup>13</sup>, 144].

Es ist von Bedeutung, bei dieser Vielfalt an materialtechnischen Eigenschaften der Stents herauszufinden, wie sich diese Spezifikationen auf die Restenose-Rate auswirken. Wie verschiedene randomisierte Studien zuvor [28, 76, 108], wertet die vorliegende Registerstudie des SCAARs v. a. den Einfluss der Stent-Strebendicke und Legierung von BMS auf die Restenose-Rate aus.

---

<sup>13</sup> Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 295

### 1.3.1 Bare Metal Stents

Die ersten Stents bestanden aus einem unbeschichteten Drahtgeflecht aus Edelstahl (Bare Metal Stents, BMS). Inzwischen gibt es viele verschiedene Designs und andere Legierungen, wie z.B. die Kobaltchrom-Legierung.

Die BMS wurden dazu entwickelt, den Effekt der Ballondilatation langfristig zu unterstützen. Dissektionen sollten an die Gefäßwand angelegt werden und die elastische Rückstellkraft des Gefäßes (Elastic Recoil) unmittelbar nach der Angioplastie durch den Stent vermindert werden. Nach alleiniger PTCA betrug das Restenoserisiko 40-50% [79, 106].

Bis das Endothel nach der Stent-Implantation über die Stentstreben gewachsen ist, wird eine mindestens vierwöchige duale Thrombozytenaggregationshemmung gegeben [8].

Die erste Legierung, aus der Stents gefertigt wurden, war 316L-Edelstahl. „316L“ ist eine Bezeichnung des American Iron and Steel Institutes (ASI). Diese Legierung wird im europäischen Raum nach EN10088 weiter unterteilt in drei Legierungen: X2CrNiMo17-12-2, X2CrNiMo18-14-3 und X2CrNiMo17-12-3. Sie unterscheiden sich in ihrem Gehalt an Molybdän, der zwischen 2% und 2,5% schwankt. Die Legierung besteht hauptsächlich aus Eisen (Basis), Chrom (18%), Nickel (8%) und Molybdän (2-2,5%). Weitere Bestandteile sind Mangan, Silicium, Stickstoff, Kohlenstoff und Schwefel zu sehr geringen Teilen. Das Hinzulegieren von Molybdän erhöht die Korrosionsbeständigkeit der Legierung [41, 65].

In der Weiterentwicklung von Stent-Materialien wurde die Kobalt-Chrom-Legierung L605 für intrakoronare Stents entdeckt. Es handelt sich um eine Kobalt-Basis-Legierung, die aus Kobalt (Basis), Chrom (19-21%), Wolfram (14-16%), Nickel (9-11%), Eisen (max. 3%) und Mangan (1-2%) besteht, sowie zu geringen Anteilen aus Silicium (max 0,4%), Kohlenstoff (0,05-0,15%) und Schwefel (max. 0,03%) besteht [12, 78]. Die DIN-Bezeichnung der Legierung lautet CoCr20W15Ni, und Co-20Cr-15W-10Ni, die Werkstoffnummern sind 2.4964 und 2.4967 [146].

Durch eine höhere Dichte von  $9,13\text{g/cm}^3$  ermöglicht diese Legierung im Vergleich zu

Edelstahl-Stents dünnere Stent-Streben bei gleicher Radialkraft und Röntgenopazität. Stents mit dünneren Streben bieten eine höhere Flexibilität und bessere Platzierbarkeit [13].

Trotz der dünneren Stent-Streben ist die plastische Verformung aufgrund der akuten elastischen Rückstellkräfte zwischen L605-Stents mit dünneren Stent-Streben und 316L-Stents mit dickeren Stent-Streben gleich. Dies zeigten He et al. 2010 bei dem Vergleich der beiden DES Xience/Promus mit L605-Kobalt-Chrom-Legierung und dünnen Streben ( $81\mu\text{m} + 7,6\mu\text{m}$  Polymer) und Cypher mit 316L-Edelstahl-Legierung mit dickeren Streben ( $140\mu\text{m} + 12,6\mu\text{m}$  Polymer). Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen erbrachten hier gleiche Ergebnisse bezüglich plastischer Verformung unmittelbar nach Stent-Implantation [58]. Auch die chronische plastische Verformung scheint sich bei den beiden Legierungen nicht zu unterscheiden [87].

Obwohl BMS im Vergleich zu alleiniger Angioplastie die Restenoserate senken konnten, blieben Restenosen immer noch ein beträchtliches Problem. Material- und designtechnische Faktoren beeinflussen die Restenoserate [17, 76, 108]. Die vorliegende Untersuchung der Daten des SCAARs geht der Frage nach, wie die Stentstrebendicke moderner BMS, sowie die Legierung die Restenosewahrscheinlichkeit beeinflusst.

### 1.3.2 Drug Eluting Stents

2003 wurde der erste Drug Eluting Stent (medikamentenbeschichteter Stent), Cypher von Cordis durch die U. S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [21, 50]. DES senken im Vergleich zu BMS die Restenoserate [63, 100, 156, 157]. Sie sind mit einem Polymer beschichtet, an das ein antiproliferatives und/oder antiinflammatorisches Medikament gebunden ist, welches nach Implantation allmählich freigegeben wird, bis es verbraucht ist. Abb. 5 gibt schematisch diesen Aufbau wieder. Die ersten Medikamente waren das immunsuppressive und antiproliferative Sirolimus, auch bekannt als Rapamycin [50], (Cypher Stent) und Paclitaxel (Taxus Stent). Cypher

(s. Anhang 2, S. 130) und Taxus-Stent waren DES der ersten Generation, mit Strebendicken von 130-140µm [21, 22]. Die Polymermatrix des Cypher-Stents ist 5-10µm dick und enthält 140µg Sirolimus pro cm<sup>2</sup> Stent-Oberfläche. Das Polymer gibt innerhalb von 30 Tagen ca. 80% des Medikaments frei [100].

Sirolimus und Paclitaxel hemmen die Neointimahyperplasie, genauer gesagt die Migration glatter Muskelzellen in die Gefäßintima und deren dortige Proliferation. Andere Medikamente, die bei DES verwendet werden, sind Sirolimus-Analoga wie Everolimus, Tacrolimus, Zotarolimus und Biolimus. Auch Dexamethason, Actinomycin und 17β-Östradiol werden in DES angewendet [50].

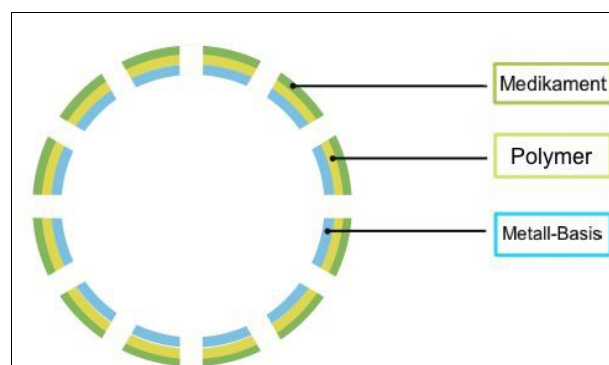


Abb. 5: Schematischer Aufbau konventioneller DES.

Nach CAPODANNO, Davide; DIPASQUA, Fabio; TAMURINO, Corrado: Novel drug-eluting stents in the treatment of de novo coronary lesions. In: *Vascular Health and Risk Management* Band 7 (2011), S. 103-118. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Dove Medical Press Ltd.

Da durch die Medikamentenfreisetzung bei DES die Gefäßheilung stark verzögert wird, muss die duale Thrombozytenaggregationshemmung aus Aspirin und einem P2Y<sub>12</sub>-Hemmer (z. B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) länger eingenommen werden, um eine Stent-Thrombose zu verhindern. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung muss mindestens 12 Monate statt mindestens vier Wochen wie bei BMS eingenommen werden [50], da sonst das Risiko auch für späte und sehr späte Stent-Thrombosen erhöht ist [25, 26, 38, 61, 90, 141]. Aspirin soll in niedriger Dosierung (75-100mg täglich) lebenslang eingenommen werden [18]. Das deutsche DES-Register, DES.DE, demonstrierte, dass nach einem Jahr noch 55,8% der DES-Patienten und 37% der BMS-Patienten Medikation in Form von dualer

Thrombozytenaggregationshemmung einnahmen [105].

Kurz nach ihrer Einführung stellte eine Registerstudie des SCAARs, neben anderen Registerstudien [111], zunächst die Sicherheit von DES in Frage, da sich in dem Zeitraum 2003-2004 für DES eine erhöhte Mortalität sechs Monate nach Implantation zeigte, im Vergleich zu BMS [89]. Dieses Ergebnis konnte jedoch durch eine erneute Registerstudie des SCAARs richtig gestellt werden: Mit größerem Patientenkollektiv, längerem Follow-up und einer Untersuchung, in der nur Patienten, die nur einen einzigen DES vs. BMS bekamen, erwiesen sich DES im Vergleich zu BMS gleichwertig bezüglich Mortalität und Myokardinfarkt, und günstiger als BMS in Bezug auf Restenosen [67]. Zwar wird bei DES eine etwas höhere Rate an sehr späten Stent-Thrombosen festgestellt, die Mortalität und Rate an Myokardinfarkten ist jedoch nicht erhöht gegenüber BMS, da DES zu einer starken Reduktion von Revaskularisierungen führen.

Dieses Ergebnis wurde durch randomisierte Studien und Metaanalysen bekräftigt, die darlegten, dass DES zu einer Reduktion von Target Lesion Revascularisation (TLR, Index-Stenosen-Revaskularisation) im Vergleich zu BMS führen, bei gleicher Mortalität und Rate an Myokardinfarkten [50, 77, 144]. Das deutsche Cypher-Register bescheinigt in der Langzeit-Nachbeobachtung von im Mittel 4,1 Jahren ebenso, dass die Mortalität und Inzidenz von Myokardinfarkten, sowie die Revaskularisationsrate im klinischen Alltag den Ergebnissen aus randomisierten Studien gleicht [161, 162].

Die Reduktion der TLR wird in einer Analyse der Cochrane Collaboration wie folgt dargelegt, stets im Vergleich zu BMS:

Sirolimus-DES mit einer Odd's Ratio (OR) von 0,18 für TLR nach sechs Monaten (95% CI 0,14-0,25) und nach fünf Jahren OR 0,21 (95% CI 0,15-0,29) [50]. Auch für Paclitaxel-DES ergab sich eine ähnliche Reduktion in TLR: nach sechs Monaten OR 0,35 (95% CI 0,28-0,45) und nach vier Jahren OR 0,33 (95% CI 0,24-0,45), während nach fünf Jahren keine signifikante Reduktion an TLR gefunden wurde. Die Ergebnisse bei Zotarolimus-DES waren ähnlich, auch für Dexamethason-DES wurde eine Reduktion von TLR nach 12 Monaten beschrieben. Keinen Unterschied in TLR

zwischen BMS und DES gab es bei den übrigen Medikamenten von DES, Everolimus, Tacrolimus, Biolimus und 17 $\beta$ -Östradiol [50].

DES der zweiten Generation basieren auf der L605-Kobalt-Chrom-Legierung, sodass dünnere Stent-Streben möglich sind. Beispiele der zweiten Generation ist der Zotarolimus-freisetzende Endeavor-Stent und der Everolimus-freisetzende Xience V/Promus-Stent mit Strebendicken von 80-90 $\mu$ m [22].

Im Vergleich von BMS und DES werden leicht erhöhte Raten an sehr späten Stent-Thrombosen für DES erfasst, auch wenn dies die Gesamtmortalität nicht erhöht. Dieses seltene Ereignis der sehr späten Stent-Thrombose bei DES ist womöglich durch eine Hypersensitivitätsreaktion auf das Polymer verursacht [71, 144].

Aus diesem Grund sind biologisch abbaubare Polymere in Erforschung, sowie komplett biologisch abbaubare Stents. Ein Stent mit biologisch abbaubarem Polymer ist der Biolimus freisetzende Stent (Biolimus-eluting stent) BioMatrix Flex von Biosensors Inc. mit Polymilchsäure als Polymer. Biolimus ist ein hoch lipophiles, halbsynthetisches Sirolimus-Analogon. Das Polymer wird vollständig zu Milchsäure abgebaut, sodass danach nur noch das Stentgerüst aus Edelstahl verbleibt. Der Biolimus freisetzende Stent reduziert im Vergleich zu BMS signifikant das Neointimawachstum [52], und ist dem Sirolimus freisetzenden Stent Cypher von Cordis nicht unterlegen in kardialer Mortalität, Myokardinfarkt und klinisch indizierter Index-Gefäß-Revaskularisation (Target Vessel Revascularisation, TVR) neun Monate nach Implantation [160].

DES sind weiterhin teurer als BMS, auch wenn die früheren Preise (ca. 2.700-2.900\$ für einen DES, und ca. 1.000\$ für einen BMS [56] deutlich gesunken sind. Im Wettbewerb um Marktanteile können heute Preise von 100€ für einen BMS und 300€ für einen DES erreicht werden. Die BASKET-Studie stellte folgende Gesamtkosten für die Stent-Implantation fest: Für DES 11.808€ (SD 400) pro Patient und für BMS 10.450€ (SD 592) pro Patient, mit einem mittleren Unterschied von 1.358€ (SD 717),  $p < 0,0001$  [20]. Betrachtet man die Kosteneffektivität, sind DES für Stenosen mit hohem



Restenose-Risiko angebracht und BMS für Niedrig- und Mittelfrisiko-Stenosen [20, 72, 109]. Ebenso können bei einigen Patienten aufgrund der längeren Dauer der dualen Plättchenaggregation DES nicht implantiert werden. Hier ist als weiteres Therapieprinzip, das kürzere Zeiten der dualen Plättchenhemmung erfordert, die Behandlung mit einem medikamentenbeschichteten Ballon (Drug eluting balloon, DEB) verfügbar geworden und auch dieses wurde im Rahmen des SCAAR bereits analysiert. [14, 69, 70]

Trotz der effektiven Restenose-Reduktion durch DES sind BMS nach wie vor wichtig. Deshalb sind Studien wie die folgende SCAAR-Analyse, mit einer Stichprobe von über 75000 BMS-Implantationen und Langzeit-Follow-up von bis zu fünf Jahren und fünf Monaten von Bedeutung. So kann der Frage nachgegangen werden, welche materialtechnischen Eigenschaften von BMS Einfluss auf die klinische Restenose-Rate haben.

#### ***1.4 Komplikationen und Probleme der Stent-Implantation***

Bei den Komplikationen der Stent-Implantation kann unterschieden werden zwischen allgemeinen, interventionsbezogenen Risiken, und Risiken speziell der Stent-Implantation.

Grundlegende Risiken der Koronarangiografie und der Koronarintervention umfassen allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel, akutes Nierenversagen, Gefäßkomplikationen der Punktionsstelle, wie Blutung, Hämatom, Aneurysma spurium, oder AV-Fistel, desweiteren Perikardtamponade, Herzrhythmusstörungen, vasovagale Reaktionen, Katheterfraktur und -embolie, und Tod [69, 70, 93<sup>14</sup>, 119]. Die Mortalität ist bei elektiven Herzkatheteruntersuchungen sehr gering (ca. 0,01%) und betrifft

---

<sup>14</sup> Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 4

hauptsächlich Risikopatienten, z.B. mit Hauptstammstenose oder Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV [69, 70, 93<sup>14</sup>].

Komplikationen, die sich unmittelbar auf die Stent-Implantation beziehen, sind Stent-Thrombosen, Seitastverschlüsse (6-13%), Fehlpositionierung des Stents, Stent-Verlust oder Stent-Embolisation (heute <1%), unvollständige Stent-Expansion und bei PTCA akuter Koronararterienverschluss, z.B. durch Dissektion [79, 93<sup>15</sup>, 119].

Ein bedeutendes Problem, das im Verlauf nach der PTCA und Stent-Implantation auftreten kann, ist die Restenose. Nach alleiniger Ballonangioplastie (PTCA) liegt das Risiko einer Restenose bei 40-50% [79], bei BMS-Implantation ca. bei 15-35% und bei DES-Implantation bei ca. 10-15% [93]<sup>16</sup>. Nach BMS-Implantation bei Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus kommen In-Stent-Restenosen in etwa 40% der Fälle vor [79].

Hier soll insbesondere auf die Komplikation der Stent-Thrombose und auf die Problematik der Restenose eingegangen werden.

#### 1.4.1 Stent-Thrombose

Nach einer Stent-Implantation besteht das Risiko einer Stent-Thrombose: Nach elektiver PCI liegt das Risiko bei ca. 2-3%, Bail-out-Stenting hat das höchste Thromboserisiko mit ca. 10-17% [93]<sup>17</sup>. Bail-out-Stenting bezeichnet eine notfallmäßige Stentplatzierung bei plötzlichem oder drohendem Gefäßverschluss nach PTCA [93]<sup>18</sup>.

Die Stent-Thrombose ist ein multifaktorielles Geschehen, das von verschiedenen patientenbezogenen Faktoren, interventionsbezogenen Faktoren, sowie von der postinterventionellen Behandlung abhängt [22, 90]. Stent-Thrombosen sind für den Patienten gefährlich, da sie sich klinisch als Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod präsentieren [26, 80, 150].

---

15 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 298 ff.

16 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 301

17 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 299

18 Lapp 2009, „Das Herzkatheterbuch“, 3. Aufl., S. 296

Die Stent-Thrombosen werden eingeteilt nach ihrem zeitlichen Auftreten in Bezug zur Stent-Implantation:

- Akute Stent-Thrombose: Auftreten zwischen 0 und 24 Stunden nach Stent-Implantation
- Subakute oder frühe Stent-Thrombose: Auftreten zwischen 24 Stunden und 30 Tagen nach Stent-Implantation
- Späte Stent-Thrombose: Auftreten zwischen 30 Tagen und einem Jahr nach Stent-Implantation
- Sehr späte Stent-Thrombose: Auftreten nach einem Jahr und später

[150]

Je nach zeitlichem Auftreten liegen den Stent-Thrombosen (ST) unterschiedliche Ursachen zugrunde.

Während frühe ST hauptsächlich durch die Implantationstechnik, Stenosenmerkmale und die Wirksamkeit der dualen Thrombozytenaggregationshemmung verursacht werden [150], liegt die Ursache bei den späten ST womöglich in verzögerter Endothelialisierung [71, 79, 133] und bei der sehr späten ST vermutlich bei einer lokalen Gewebereaktion gegen das Polymer von Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents [150]. Risikofaktoren für eine frühe ST sind akutes Koronarsyndrom, suboptimale Thrombozytenaggregationshemmung, verbleibende koronare Dissektion und unvollständige Expansion des Stents [80].

Für die späte ST wurden verschiedene Risikofaktoren festgestellt, wobei Insulin dependent Diabetes mellitus (IDDM) und Hämodialyse eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Sie sind auch starke Risikofaktoren für Restenose [80]. Bei Obduktionen konnte gezeigt werden, dass eine ausgeprägte Neointima-Hyperplasie die Grundlage für eine dortige Thrombose bilden kann. So kann auch eine signifikante ISR zu einer ST führen. Dies wurde insbesondere bei späten ST festgestellt [71]. Diese Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren IDDM und Hämodialyse sowohl für ISR als auch für ST, als auch der Zusammenhang zwischen ISR und ST, könnten eine Erklärung dafür sein, dass die Rate an ST zwischen BMS und Sirolimus-freisetzenden

Stents nach einem Jahr annähernd gleich ist [71, 80]. Außerdem konnte ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen vorzeitiger Beendigung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung und später Stent-Thrombose [26, 61].

Nach der Meta-Analyse von Broderick et al. von 2004 liegt die Inzidenz von akuten, subakuten und späten Stent-Thrombosen bei BMS im Bereich von 0,9-2,8% und für DES zwischen 0,8-3,1% [19].

Für den seltenen Fall der sehr späten ST wird eine Hypersensitivitätsreaktion auf das Polymer von DES vermutet. Dies bestätigt sich in den histologischen Untersuchungen der Thrombi, die mit eosinophilen Granulozyten infiltriert waren, im Gegensatz zu Myokardinfarkten, die nicht durch sehr späte ST verursacht wurden [71]. Dies legt eine chronische Entzündungsreaktion als Ursache der sehr späten ST nahe.

Die japanische RESTART-Register-Studie untersuchte ST in Sirolimus-freisetzenden Stents [80]. Während die Rohdaten einen signifikanten Unterschied in der Mortalität 1 Jahr nach früher und sehr später ST suggerierten, war dieser Unterschied nur noch grenzwertig signifikant nach dem statistischen Ausgleich der Differenzen der Basischarakteristika durch das Cox Proportional-Hazards-Modell: Hazard Ratio 2,09; 95% Konfidenzintervall: 1,07-4,07;  $p=0,03$ .

Die späte und sehr späte ST unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Mortalität [80].

Stone et al. untersuchten 2007 in einer Meta-Analyse von neun randomisierten Studien die Sicherheit von DES im Vergleich mit BMS. Obwohl DES im Vergleich zu BMS eine etwas höhere Rate an sehr späten ST verursachten, kam es zu keiner Erhöhung der Mortalität unter DES im Vergleich zu BMS. Bei DES kommt es zu ca. einer sehr späten ST pro 500 Patientenjahre mehr als bei BMS. Target lesion revascularisation (TLR), d. h. die Revaskularisierungsrate der Indexstenose, konnte durch DES signifikant gesenkt werden [144].

### 1.4.2 In-Stent-Restenose

Das große Problem, das den Nutzen der kathetergestützten Koronarintervention und Stent-Implantation limitieren kann, ist das Auftreten von In-Stent-Restenosen.

Durch die Gefäßverletzung bei der Ballondilatation und Stent-Implantation kann es zu einer überschießenden Heilungs- und Entzündungsreaktion mit Neointimahyperplasie kommen und dadurch zur In-Stent-Restenose (ISR) [31, 44]. Im Gegensatz zur Atherosklerose, die sich über Jahre entwickelt, findet die Entstehung von In-Stent-Restenosen in einem Zeitraum von Wochen bis Monaten statt [31, 79].

Mikroläsionen der Gefäßwand veranlassen die Produktion von Matrix Metalloproteinasen (MMPs), die Kollagen abbauen und glatten Muskelzellen zur Migration in die Intima verhelfen. Es bildet sich eine Neointima, die hauptsächlich aus eingewanderten glatten Muskelzellen und von diesen gebildeter extrazellulärer Matrix (EZM) besteht. Bei der Wundheilung der entstandenen Intima-Läsionen neigt das Kollagengerüst außerdem zur Kontraktion, was zu weiterer Lumeneinengung führt. Dies wird auch als negatives Gefäßremodeling bezeichnet [44]. Die Intimahyperplasie spielt die Hauptrolle bei der Entstehung von In-Stent-Restenosen, das negative Gefäßremodeling spielt eine Nebenrolle [31, 79]. Die eingewanderten Mediazyten produzieren v. a. Kollagen Typ VIII, so dass sich die Zusammensetzung der EZM verändert, deren Kollagen sonst zum Großteil aus Typ I und III besteht. Das Typ VIII-Kollagen wiederum fördert die Zellmigration: Es ist ein chemotaktischer Faktor für Mediazyten, Zellen binden weniger stark daran als an andere EZM-Moleküle und es stimuliert die Bildung von MMP [44]. Auf diese Weise kann es durch die Bildung dieser Neointima, getriggert durch die Gefäßverletzung, zur Entstehung von In-Stent-Restenosen (ISR) kommen.

Die zeitliche Dynamik bei der Inzidenz von ISR hat einen Höhepunkt drei Monate nach BMS-Implantation. Nach etwa sechs Monaten ist der Heilungsprozess weitgehend abgeschlossen und danach treten weitaus weniger ISR auf [79]. Kastrati et al. stellten 1993 folgende Inzidenzen nach BMS-Implantation fest: 22,0% Restenosen nach drei Monaten, 31,9% nach sechs Monaten und 33,2% nach 12 Monaten. Dieser Zeitverlauf von Restenosen stimmt weitgehend mit dem Auftreten nach herkömmlicher PTCA

überein [74]. Die Medikamentenfreisetzung bei DES verzögert den Heilungsprozess, sodass hier auch die Restenose-Kurve verlängert wird, und das Auftreten auf Monate und Jahre verzögert wird [11].

Patientenfaktoren	Stenosenmerkmale	Klinische Umstände der PCI	Stentmerkmale
Diabetes mellitus	Chronischer Kompletverschluss	Kleinerer MLD nach Stent-Implantation (Durchmesser <3mm)	Strebendicke >100µm
Restenose nach PTCA	Stenose in der LAD	Mehrere Stents	
Mehrgefäß-Erkrankung	Stenose in Venenbypass	Suboptimale Stentapposition und/oder Unterexpansion	
Hohes Serum-CRP	Kleines Gefäß (Durchmesser <3mm)	Stent-Bruch	
Hohes Serum-IL6	Lange Stenose (Länge >20mm)		
Niedriges Serum IL-10	Bifurkationsstenose		
CCS Kategorie IV Angina	Stenose im Ostiumbereich		
Chronische Niereninsuffizienz	Typ C-Stenose		
	Restenotische Läsion		

Tabelle 3: Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen bei BMS. PCI: Perkutane Koronarintervention, CRP: C-reaktives Protein, IL: Interleukin, CCS: Canadian Cardiovascular Society, LAD: Left anterior descending/Ramus interventricularis anterior, MLD: Minimal luminal diameter (Minimaler Gefäßdurchmesser).

Nach Kim, Michael S.; Dean, Larry S.: In-Stent Restenosis. In: *Cardiovascular Therapeutics* Band 29 (2011), S. 190-198. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch John Wiley and Sons, 2010 Blackwell Publishing Ltd.

Die Wahrscheinlichkeit, eine In-Stent-Restenose zu entwickeln, hängt von einer Reihe von Faktoren ab, die in die Kategorien Patientenfaktoren, Stenosenmerkmale, klinische Umstände der PCI, und Stentmerkmale eingeteilt werden können (siehe Tabelle 3 und 4). In einer Vielzahl von randomisierten Studien und Registerstudien wurden diese Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen untersucht, zuerst für Restenosen nach PTCA, dann für In-Stent-Restenosen bei BMS und schließlich für DES [23, 75, 76, 79, 114, 131].

Von den patientenabhängigen Risikofaktoren spielt Diabetes mellitus eine besondere Rolle: Das erhöhte Risiko für In-Stent-Restenosen wird für BMS bei einer Odds Ratio

(OR) von 1,81 (95% CI 1,55-2,06) angegeben [75], für DES mit einer OR von 1,45 (95% CI 1,07-1,97; p=0,01) [114]. Komorbiditäten, die In-Stent-Restenosen begünstigen, sind Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz [79, 80, 114, 115].

Patientenfaktoren	Stenosenmerkmale	Klinische Umstände der PCI
Weibliches Geschlecht	Chronischer Kompletverschluss	Kleinerer MLD nach Stentimplantation
Diabetes mellitus	In-Stent-Restenose	Stent Unterexpansion
Chronische Niereninsuffizienz mit Hämodialyse	Bifurkationsstenose	Überdilatation eines zu Kleinen Stents
Früherer Myokardinfarkt	Stenose in der LAD	Stentbruch
Frühere PCI	Kleines Gefäß (Durchmesser <2,75mm)	Ungleichmäßige Stentexpansion (d.h. ungleichmäßige Medikamentenfreisetzung)
Resistenz oder Hypersensitivität gegen Medikament Des DES	Lange Stenose (Länge >20mm)	
	Starke Verkalkung Oder Tortuosität	
	Ostiumstenose	

Tabelle 4: Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen bei DES. PCI: Perkutane Koronarintervention, LAD: Left anterior descending/Ramus interventricularis anterior, DES: Drug eluting stent, MLD: Minimal luminal diameter (Minimaler Gefäßdurchmesser).

Nach Kim, Michael S.; Dean, Larry S.: In-Stent Restenosis. In: *Cardiovascular Therapeutics* Band 29 (2011), S. 190-198. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch John Wiley and Sons, 2010 Blackwell Publishing Ltd.

1999 beschrieben Mehran et al. eine angiografische Klassifikation von In-Stent-Restenosen (ISR), die prognostisch aussagefähig ist bezüglich Target Lesion Revascularisation (TLR). Dabei wird präinterventionell angiografisch sowohl die Länge der Stenose, als auch ihre Lage in Bezug auf den zuvor implantierten Stent beurteilt (siehe dazu Abb. 6).

- Klasse I ISR: Fokale ISR; Stenosen  $\leq 10$ mm lang und lokalisiert in einem nicht-gestenteten Segment (z.B. Stentgelenk oder Lücke, I A), im Stentkörper (I C), am proximalen oder distalen Stentrand (aber nicht beides, I B), oder eine

Kombination dieser Lokalisationen (multifokale ISR, Typ I D)

- Klasse II: „Diffuse intrastent“ ISR [98]; Stenosen >10mm lang und beschränkt auf den Stent, ohne über den Stentrand hinauszuragen
- Klasse III: „Diffuse proliferative“ ISR [98]; Stenosen >10mm lang und ragen über den Stentrand hinaus
- Klasse IV: ISR mit Kompletverschluss. Stenosen mit TIMI Fluss Grad 0

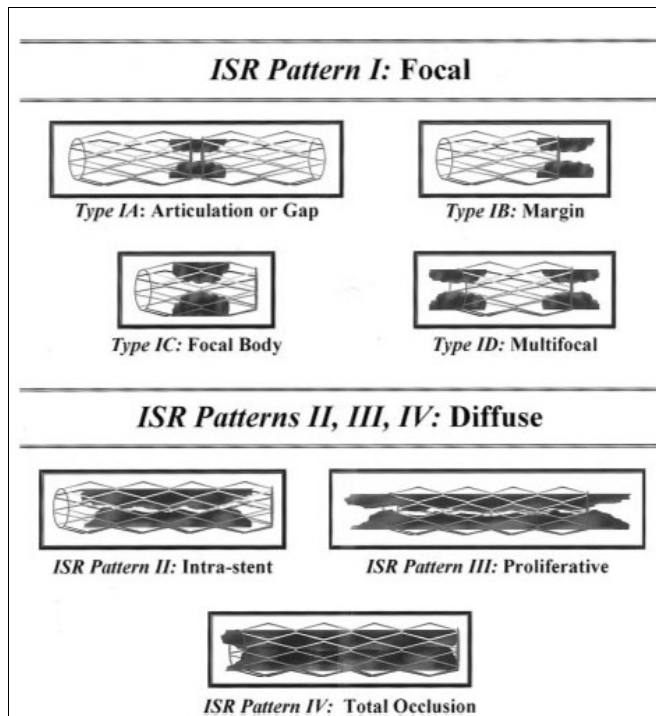


Abb. 6: Modell zur Klassifizierung von ISR: Klasse I beinhaltet 4 Untertypen (A-D). Klasse II-IV sind durch ihre Lage bezüglich des zuvor implantierten Stents definiert.

MEHRAN, Roxana; DANGAS, George; ABIZAID, Andrea S.; MINTZ, Gary S.; LANSKY, Alexandra J.; SATLER, Lowell F.; PICHARD, Augusto D.; KENT, Kenneth M.; STONE, Gregg W.; LEON, Martin B.: Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and Implications for Long-Term Outcome. In: *Circulation* Band 100 (1999), S. 1872-1878. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer Health.

TLR stieg mit der Restenose-Klasse: 19%, 35%, 50% und 83% in den Klassen I-IV ( $p < 0,001$ ).

Mit den höheren Klassen der ISR ging auch ein höherer Anteil an Diabetes mellitus einher: 28% der Patienten mit ISR Klasse I hatten Diabetes mellitus, 32% in Klasse II, 39% in Klasse III und 48% in Klasse IV ( $p < 0,01$ ). Ebenso stieg mit der Klasse der ISR der Anteil der Patienten, die eine rezidivierende ISR hatten.

Während eine fokale ISR häufiger in DES auftritt, kommt die diffuse ISR vermehrt in BMS vor [100, 115].

Die Behandlung der ISR ist problematisch, da weitere Rezidive häufig sind. In etwa  $\frac{1}{5}$  der Fälle präsentiert sich eine klinische ISR als akutes Koronarsyndrom, davon in ca. 2% als STEMI [79, 115].

Während Restenosen nach PTCA meist mittels Stent-Implantation behandelt wurden, ist die Behandlung der In-Stent-Restenose nach BMS- oder DES-Implantation schwieriger.



Es wurden eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten erprobt, von einfacher PTCA, über Rotablation, Excimer-Laser-Angioplastie und vaskuläre Brachytherapie, Cutting-Balloon-Angioplastie, Bypass-Operation, Implantation eines zweiten (drug eluting) Stents bis zur Ballondilatation mit medikamentenbeschichtetem Ballon (drug eluting balloon) [79, 127], mit Rezidivraten der ISR von 20-40% [5, 34, 79, 127].

Bevor DES verfügbar waren, war die vaskuläre Brachytherapie die einzig effektive Therapie der ISR von BMS. Herkömmliche PTCA bei ISR führte zu erneuter Restenose in 30-55% der Fälle [40, 49, 79].

Der Nutzen der Rotablation ist umstritten: Die Studie „ARTIST“ zeigte erhöhte Raten an angiografischer Restenose und an Tod, Myokardinfarkt und TLR für Patienten, deren ISR mit Rotablation kombiniert mit PTCA behandelt wurden [34, 79].

Die Implantation eines zweiten DES in die In-Stent-Restenose ist heute die häufigste Therapie dieser, sowohl bei BMS, als auch bei DES [79, 103]. Die erneute Rezidivrate liegt bei dieser Behandlungsweise bei 41,3% [103], wobei sie bei DES-Restenosen höher als bei BMS-Restenosen ist [127]. Es gilt zu bedenken, dass DES-Restenosen seltener auftreten als BMS-Restenosen [63, 67, 127, 156, 157].

Eine weitere, neue Behandlungsstrategie für ISR ist die Dilatation mit einem medikamentenbeschichteten Ballon (drug eluting balloon). Diese Therapieform für ISR hat sich im Vergleich zu konventioneller Ballondilatation oder DES-Implantation als überlegen herausgestellt: Navarese et al. zeigten 2012 in einer Meta-Analyse von vier randomisierten Studien eine Reduktion von erneuten Restenosen von 41,3% auf 10,3% ( $p < 0,00001$ ). Die Restenosenbehandlung mittels medikamentenbeschichtetem Ballon (DEB) reduzierte die Wahrscheinlichkeit für Target lesion revascularisation (TLR), Restenose und Myokardinfarkt signifikant im Vergleich zur Dilatation mit unbeschichteten Ballonkathetern [103], wobei offenbar große Unterschiede zwischen verschiedenen DEB bestehen [14].

Die Überlegenheit gegenüber DES-Implantation konnte bezüglich Target lesion revascularisation (TLR) jedoch nicht signifikant gezeigt werden [103].

Insgesamt bleibt Restenose ein bedeutendes Problem im nicht immer durch

randomisierte Studien getesteten Bereich, da DES nicht nur in den von der FDA empfohlenen Stenosen implantiert werden, sondern weitaus häufiger im nicht vorschriftsmäßigen Bereich, dem sog. „Off-Label-Use“ [27]. Da diese Stenosen komplizierter sind und die Patienten mehr restenosebegünstigende Komorbiditäten haben, ist selbst bei DES die Restenose eine häufige Komplikation, die wiederholte Revaskularisierungen nötig macht: TLR durch klinische Indikationsstellung wird in 2,3-9,4% der Fälle nötig [7, 64, 79, 147].

Die hohe Rate an In-Stent-Restenosen nach einer PTCA limitiert den Nutzen von Stent-Implantationen. Es ist von großer Bedeutung, Einflussfaktoren auf die Restenose-Rate von Stents zu untersuchen. Nimmt die Legierung von BMS Einfluss auf die Restenose-Rate? Hat die Stent-Strebendicke einen Effekt? Neben diesen Hauptfragestellungen werden in der vorliegenden SCAAR-Studie auch klinische Einflussparameter auf die Restenose-Rate untersucht, sowie Unterschiede zwischen BMS und DES.

Ebenso ist es von Interesse, zu untersuchen, wie sich die Restenose-Rate im klinischen Alltag mit einer Mischung aus On- und Off-Label-Gebrauch der Stents von der Restenose-Rate in randomisierten Studien mit alleinigem On-Label-Gebrauch unterscheidet.

## 2 Methoden

### 2.1 *Hintergrund*

Die koronare Herzkrankheit ist eine Volkskrankheit, die hohe Kosten verursacht. Neben der medikamentösen und operativen Therapie ist einer der Therapiearme die PTCA mit Stent-Implantation. In-Stent-Restenosen limitieren die Effektivität intrakoronarer Stents. Da die Therapie von Restenosen sich als schwierig erweist, ist es von Interesse, Restenose-begünstigende Faktoren zu erkennen, um ihnen vorbeugen zu können. Im Vergleich zu DES gibt es über moderne BMS weniger aktuelle Daten. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, materialtechnische Faktoren von Stents auf ihre Restenosewahrscheinlichkeit zu untersuchen.

Ebenso ist es von Bedeutung, die Restenose-Rate im klinischen Alltag zu untersuchen, da in randomisierten Studien die Off-Label-Verwendung von Stents keine Darstellung findet.

Die Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers wurden auf materialtechnische Prädiktoren für Restenose untersucht. Dabei wurde insbesondere die Strebendicke und die Legierung von BMS ausgewertet. Zahlreiche klinische Einflussvariablen wurden aufgezeichnet und die Ergebnisse auf diese Parameter bezugnehmend adjustiert.

Die ISAR-STEREO- und ISAR-STEREO2-Studien zeigten eine geringere Restenosewahrscheinlichkeit bei BMS mit dünneren Stentstreben (50µm) im Vergleich zu BMS mit höherer Strebendicke (strut thickness) (140µm) [28, 76, 108, 126].

In der ISAR-STEREO-Studie war die Restenoserate in der 140µm-Strebengruppe 25,8% im Vergleich zu 15% in der 50µm-Strebengruppe ( $p=0,003$ ). Die ISAR-STEREO2-Studie untersuchte diesen Zusammenhang bei Stents mit unterschiedlichem Design und erbrachte ähnliche Ergebnisse: 17,9% Restenosen bei Implantation eines Stents mit dünner Strebendicke und interkonnectiertem Ringdesign (ACS RX Multilink Stent, Strebendicke 50µm) und 31,4% Restenosen in der Gruppe des thick-strut-Stents

mit geschlossenem Zellendesign (BX Velocity Stent, Strebendicke 140µm) ( $p < 0,001$ ). Es stellt sich jedoch die Frage, ob dieser Zusammenhang zwischen Strebendicke und Restenose auch für die heute gebräuchlichen Bare Metal Stents gilt, die eine Strebendicke zwischen 65µm und 100µm haben. [28, 126] Diesbezüglich wurden die Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie- Registers (SCAAR) ausgewertet. Ebenso wurde der Frage nachgegangen, ob bei BMS Unterschiede in der Restenoserate bestehen zwischen den beiden Metalllegierungen 316L (Edelstahl) und L605 (Kobalt-Chrom). Weiterhin wurden die implantierten BMS und DES in ihrem Restenoserisiko verglichen, sowie klinische Einflussparameter ausgewertet, die in das Modell mit eingingen.

## 2.2 *Studiendesign*

### 2.2.1 SCAAR

Das Schwedische Koronarangiografie- und Angioplastie- Register (SCAAR) ist eines von fünf schwedischen Nationalregistern unter dem zusammenfassenden Register SWEDEHEART<sup>19</sup> (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies). Die weiteren Teile von SWEDEHEART sind RIKS-HIA<sup>20</sup> (Infarktregister), SEPHIA<sup>21</sup> (Sekundärprophylaktisches Register), Hjärtkirurgi (Herzchirurgie Register) und TAVI (Register perkutaner Aortenklappenimplantationen) (s. S. 39). [68, 69, 70, 148]

In Schweden gibt es 30 Zentren, die Herzkatheteruntersuchungen durchführen und 29

---

19 Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies

20 Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions

21 Registry on Secondary Prevention in Cardiac Intensive Care

Zentren, die perkutane koronare Interventionen (PCI) durchführen [68, 69, 70]. Alle nehmen am SCAAR teil und die Einschlussrate beträgt 100% der untersuchten und behandelten Patienten. Jeder Patient, der unter dem Verdacht auf Herzinfarkt in einem Krankenhaus aufgenommen wird (RIKS-HIA), eine Koronarangiografie oder PCI bekommt (SCAAR), einer koronaren Bypassoperation oder anderen Herzoperation unterzogen wird (Hjärtkirurgi) oder einen perkutanen Aortenklappenersatz bekommt (TAVI) wird in SWEDEHEART eingeschlossen [69, 70]. Die Patienten werden über ihre Aufnahme in das SCAAR informiert (s. Anhang 6, S. 133), eine schriftliche Einwilligungserklärung ist nach schwedischem Gesetz jedoch nicht vorgeschrieben [67]. Der Patient kann seinem Einschluss widersprechen, jedoch kommt dies praktisch nicht vor (pers. Information Prof. Dr. med. J. Carlsson).

Die Identifikation jedes Patienten erfolgt über seine zehnstellige Identifikationsnummer, die in Schweden jedem Bürger zugeordnet ist. Diese Personennummer wird in Schweden unter anderem für die Einwohnerregistrierung, Besteuerung oder Sozialversicherung verwendet [128]. Die ersten sechs Ziffern zeigen das Geburtsdatum an (JJ-MM-TT), gefolgt von einer dreistelligen Geburtszahl und einer Prüfziffer. Das Geschlecht ist in der Geburtszahl enthalten: Ist die letzte Ziffer ungerade, steht dies für männlich, eine gerade Ziffer steht für weiblich [9, 48].

Langzeit-Follow-up-Daten wurden durch die Zusammenlegung der SCAAR-Datenbank mit anderen landesweiten Registern bezogen. Bei der Fusion mehrerer schwedischer Register wurde die Zuordnung der Daten zu den jeweiligen Patienten über die zehnstellige Personenidentifikationsnummer in Schweden gewährleistet. Informationen zu Gesundheitszustand und Todesdatum wurden dem staatlichen Bevölkerungsregister entnommen. Auskunft über das Auftreten eines Myokardinfarkts (International Classification of Diseases, 10. Revision, Code I21 und I22) wurde eingeholt vom staatlichen öffentlichen Register (National Public Registry), in dem alle Entlassungsdiagnosen aufgezeichnet werden [67].

Die Register wurden durch das Epidemiologische Zentrum des Schwedischen Zentralamts für Gesundheits- und Sozialwesen (Swedish National Board of Health and Welfare) zusammengeführt [140]. Dieses Vorgehen zu Studienzwecken wurde von der

Ethikkommission der Universität Uppsala, Schweden, genehmigt. Die Genehmigung gilt für alle Registerstudien dieser Art und wurde pauschal erteilt. Die einzelnen Projekte, inklusive des vorliegenden, werden nicht in Einzelverfahren geprüft. Einzelverfahren werden jedoch erforderlich, wenn die Registerplattform in randomisierten Interventionsstudien verwendet wird, wie erstmals in der sogenannten TASTE-Studie erprobt wurde [46].

Durch die Registration jedes Patienten über die zehnstellige Identifikationsziffer können im SCAAR alle Koronarinterventionen, herzchirurgischen Eingriffe, Herzinfarkte und andere Komplikationen demselben Patienten zugeordnet werden, auch wenn sie in einem anderen Zentrum innerhalb Schwedens durchgeführt werden [66].

Die Eingabe der Daten über eine Koronarintervention, wie z. B. Koronarangiografie, Stent-Implantation oder Revaskularisierung, werden vom behandelnden Arzt direkt im Katheterlabor über ein Online-Formular eingegeben. Abgefragt werden 150 Variablen, die den Patientenhintergrund, Stenosen-Charakteristika und Stent-Informationen betreffen [68]. Das Formular ist im Anhang 7 auf S. 135 zu sehen [121]. Wurde der Patient zuvor schon im SCAAR registriert, weil er z. B. vorher schon einmal eine PCI hatte, öffnet sich eine Seite mit den damals eingegebenen Informationen zum Eingriff und Patientenhintergrund [66].

Das SCAAR entstand als nationales Register 1998 aus einem Register für Koronarangiografien und Angioplastien, das in den 1990er Jahren von schwedischen Universitätskliniken und kleineren Kliniken begonnen wurde. Obwohl die Teilnahme der Zentren freiwillig war, beteiligten sich immer mehr, bis es ein nationales Register aus 30 schwedischen Katheterlaboren war. Seit 2001 arbeitet das SCAAR internetbasiert und seit 2008 ist neben Schweden auch Island beteiligt. Die Technologie wird im Uppsala Clinical Research Center entwickelt und verwaltet [89, 155].

Seit 2004 enthält das Online-Formular des SCAARs die obligatorische Frage, ob es sich um eine Restenose handelt. Akute Stent-Thrombosen werden seit April 2005 aufgezeichnet [68, 91], sowie seit Anfang 2007 auch inkomplette Stent-Thrombosen.

2009 wurde das SCAAR mit vier anderen nationalen Registern zusammengeführt zu SWEDEHEART. Die vier anderen Register sind das RIKS-HIA für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, SEPHIA für Sekundärprävention, TAVI für perkutane Aortenklappenimplantationen und das Schwedische Herzchirurgie Register [68, 69, 70, 148]. Die SCAAR-Arbeitsgruppe, sowie weitere Beteiligte, sind im Anhang 8, S. 142 aufgeführt.

Die Qualität der SCAAR-Daten wird seit 2001 jährlich überprüft: Pro Jahr und pro teilnehmendem Zentrum werden 20 behandelte Patienten zufällig ausgewählt. Von diesen Patienten werden 50 eingegebene Variablen der SCAAR-Daten mit der Krankenhausakte verglichen. Die Übereinstimmung liegt bei über 95%. Nichtübereinstimmung beruht zumeist auf unterschiedlichen Angaben z.B. über den Status als Raucher oder Nichtraucher in Patientenakte und SCAAR. [66]

Das SCAAR wird finanziert durch das Schwedische Zentralamt für Gesundheits- und Sozialwesen (Socialstyrelsen, National Board of Health and Welfare), der Schwedischen Vereinigung von Kommunen und Regionen (Sveriges Kommuner och Landsting) und der Schwedischen Herz-Lungen-Stiftung (Hjärt-Lungfonden). SCAAR entschied sich gegen eine Finanzierung durch die Pharma-Industrie [92].

Da jede Stent-Implantation in Schweden aufgezeichnet wird, und einhergehend damit eine Vielzahl von Variablen, ist es möglich, Einflussfaktoren für Restenosen im klinischen Alltag zu untersuchen.

Durch die Mitarbeit aller 30 schwedischen Herzkatheterlabore, sowie durch die Zusammenführung der Daten mit anderen nationalen Registern, ist es möglich, jeden in Schweden seit 2004/2005 implantierten Stent bezüglich angiografischer Kontrollen, Restenosen und akuter Stent-Thrombosen nachzuverfolgen. Die Fusionierung der verschiedenen nationalen Register zu SWEDEHEART ermöglicht eine vollständige Nachbeobachtung (Follow-up) bezüglich Tod, Myokardinfarkt, Kontrolluntersuchungen und Wiederholungseingriffen innerhalb Schwedens. Die einzige Ausnahme stellen in Schweden behandelte Ausländer dar, die im Weiteren in ihrem Heimatland behandelt werden. Sollten diese jedoch erneut in Schweden untersucht oder behandelt werden, so

werden ihre Daten auch ohne Vorhandensein einer schwedischen Personenummer zusammengeführt.

Schweden hat 9,5 Mio. Einwohner (Stand: Juni 2012) [142]. Mit 250000 perkutanen Koronarinterventionen zwischen 1989 und 2011 und 350000 Koronarangiografien in diesem Zeitraum ist das SCAAR eines der größten nationalen Register weltweit.

Die gesammelten Daten des SCAARs über die in Schweden implantierten Stents wurden ausgewertet auf die Fragestellung hin, wie die Restenoserate beeinflusst wurde durch folgende materialtechnischen Stentmerkmale:

- bei BMS: Stent-Strebenstärke
- bei BMS: Metalllegierung (316L-Edelstahl vs. L605-Kobaltchrom)
- DES vs. BMS.

Hierfür wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen zwischen dem 01.05.2005 und dem 06.04.2010 in einem der 30 schwedischen Koronarzentren ein oder mehrere Stents implantiert wurden. Es wurden nur Stent-Modelle in die Studie mit einbezogen, die mindestens 300 Mal eingesetzt wurden. Diese sind mit den Herstellerinformationen im Anhang 5, S. 133, aufgeführt. Die Nachbeobachtung (Follow-up) wurde am 06.10.2010 abgeschlossen.

### **2.2.2 Definitionen**

Koronarstenosen wurden nach der AHA/ACC-Klassifikation in A, B1, B2 und C eingeteilt (s. Tabelle 2, S. 10).

Das SCAAR definierte die In-Stent-Restenose als eine angiografisch visuell beurteilte Stenose von  $>50\%$  in einem vorher gestenteten Segment (binäre Stenose) oder durch eine fraktionelle Flussreserve (FFR) von  $\leq 0,80$  in einer Kontrollangiografie. Als Kontrollangiografien galten alle Koronarangiografien, die aufgrund von jeglicher



klinischer Indikation in ganz Schweden durchgeführt wurden. Es war keine routinemäßige Kontroll-Koronarangiografie vorgesehen. Die Gruppe „Restenose“ umfasst somit Restenosen, die in einer klinisch motivierten Kontrollangiografie registriert wurden, während die Gruppe „Keine Restenose“ die Stents ohne Restenose und asymptomatische Restenosen beinhaltet.

Die akute Stent-Thrombose wurde im SCAAR definiert als angiografisch verifizierbarer Verschluss eines zuvor implantierten Stents einhergehend mit akuter klinischer Symptomatik. Stent-Thrombosen wurden seit März 2005 im SCAAR dokumentiert [66]. Zunächst wurden jedoch nur komplette Stent-Thrombosen dokumentiert, erst seit Beginn des Jahres 2007 wurden auch inkomplette Stent-Thrombosen aufgezeichnet [92].

Als Bifurkationsstenosen galten Stenosen im Bereich einer Gefäßaufzweigung mit einem Seitenast von mindestens 2mm Durchmesser oder wenn der behandelnde Arzt die Verwendung von mehreren Führungsdrähten als wünschenswert ansah [92].

SCAAR definierte den Stent-Durchmesser über den Nominaldurchmesser des Stentballons oder über den Nominaldurchmesser eines eventuell verwendeten größeren Ballons, falls der Stent nachdilatiert wurde [92].

In der vorliegenden Studie wurden Gefäßverschlüsse, die wahrscheinlich drei Monate oder länger bestanden, als chronische Komplettverschlüsse gewertet [92].

### **2.3 Statistik**

Das Ziel war es, die Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers dahingehend auszuwerten, wie das Auftreten von In-Stent-Restenosen mit materialtechnischen Stenteigenschaften zusammenhängt. Hierfür wurden einerseits DES mit BMS verglichen, andererseits sollte speziell bei BMS der Einfluss der Legierungen 316L und L605 und der Stent-Strebendicken (entsprechend der Herstellerangaben) auf

die Restenosewahrscheinlichkeit evaluiert werden.

Primärer Endpunkt war die angiografische Restenose (binäre Restenose), d.h. eine Restenose  $>50\%$  bei einer klinisch motivierten Kontrollangiografie oder eine  $\text{FFR} \leq 0,80$ . Patienten wurden nach dem Endpunkt entweder in die Gruppe „Restenose“ oder „Keine Restenose“ eingeteilt, d. h. die Zielvariable ist binär. Es gab keine routinemäßig vorgesehene Kontrollangiografie, diese fanden nur nach klinischer Indikation statt.

Eine Vielzahl von Faktoren nimmt Einfluss auf die Restenoserate von Stents: patientenabhängige Faktoren, klinische Umstände, Stenosenmerkmale und Stenteigenschaften. Bei randomisierten Studien sind alle Confounder gleichmäßig über die Vergleichsgruppen verteilt. Um das nicht-randomisierte Design dieser Beobachtungsstudie auszugleichen, wurde die Propensity-Score-Methode verwendet [117]. Hierdurch wurde der Einfluss der aufgezeichneten Störfaktoren weitgehendst ausgeglichen.

Der Propensity Score wurde definiert als die bedingte Wahrscheinlichkeit, unter Betrachtung der erhobenen Basisvariablen eine Restenose zu bekommen. Er wurde geschätzt mittels multipler logistischer Regression. Alle zuvor festgelegten Variablen gingen in die einzelnen Modelle mit ein [89]. Um zu überprüfen, ob der Propensity Score die Unterschiede der Basisvariablen ausgleicht, wurde zu jeder Variable ein standardisierter Mittelwert für die „Restenose“-Gruppe berechnet. Die Standardisierung wurde nach der Propensity-Score-Verteilung (eingeteilt in Dezilen) der „Keine Restenose“-Gruppe durchgeführt.

Adjustierte relative Risiken wurden mit dem Cox Regressionsmodell geschätzt, in das der Propensity Score und die Gruppen „Restenose“ und „Keine Restenose“ als Kovariablen eingingen [67]. Die kumulativen Ereignisraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

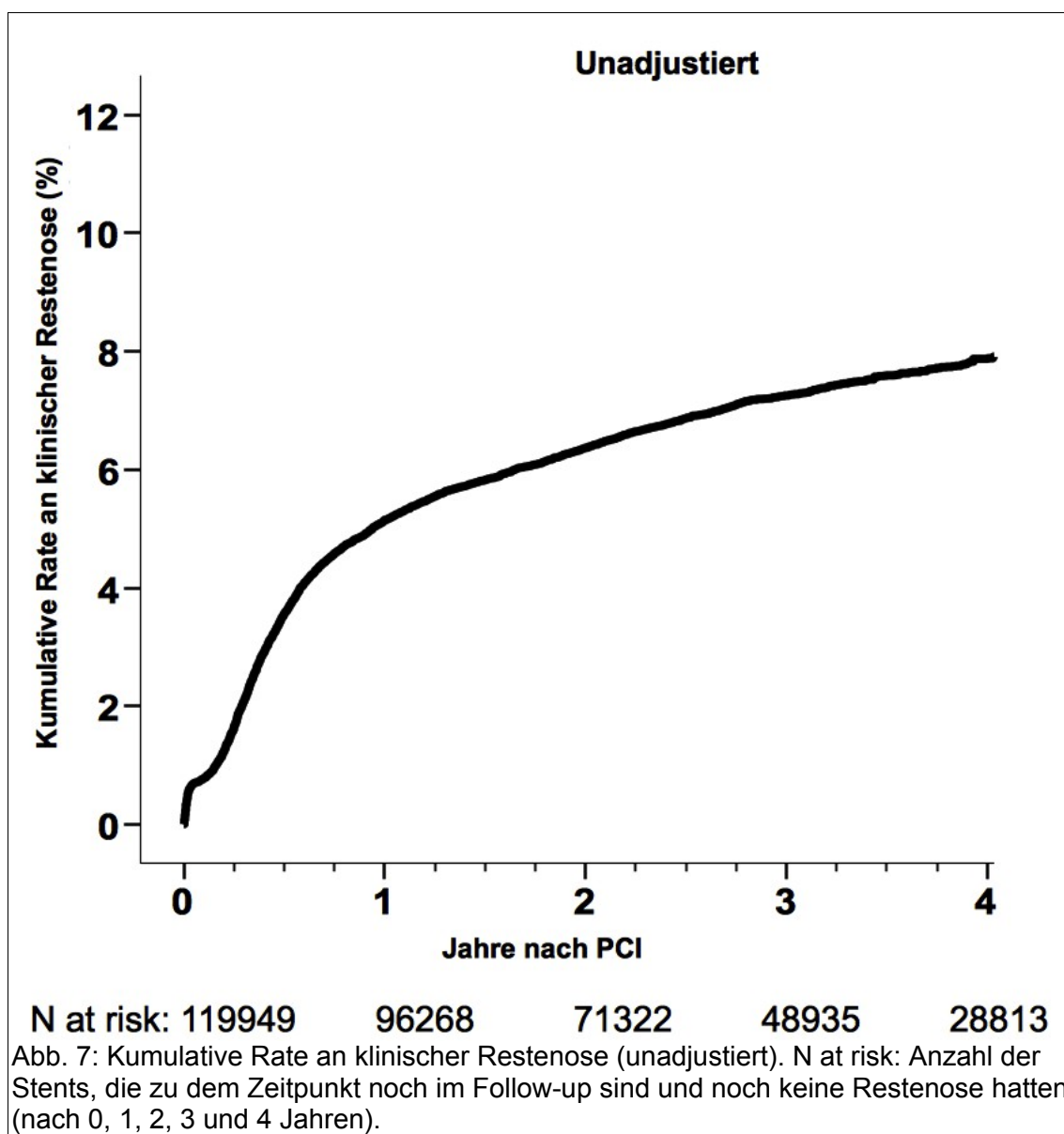
Das Risiko für Restenose wurde bei allen intrakoronaren Stents untersucht, die im Zeitraum vom 01.05.2005 bis zum 06.04.2010 in Schweden implantiert wurden.

Quantitative, stetige Merkmale wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Qualitative, diskrete Merkmale wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten aufgeführt. Das Signifikanzniveau war  $\alpha=0,05$ , d. h. Ergebnisse galten als signifikant wenn  $p<0,05$ . Alle statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS statistical Software (Version 19.0) oder StataMP (Version 12.1) durchgeführt. An der statistischen Auswertung waren die unter Anhang 8, S. 142, genannten Personen beteiligt.

### 3 Ergebnisse

In dem Zeitraum vom 01.05.2005 bis zum 06.04.2010 wurden n=120441 Stents implantiert. Da für n=492 Stents (0,4%) die Daten nicht komplett waren, wurden sie von der Auswertung ausgeschlossen. Die übrigen n=119949 Stents (99,6%) gingen in die Kalkulation ein, davon waren n=75448 BMS (62,9%) und n=44501 DES (37,1%).

Die Nachbeobachtung (Follow-up) wurde bis zum 06.10.2010 durchgeführt, mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten und einer maximalen von fünf Jahren und fünf Monaten. Mittlere Follow-up-Zeit war 1080 Tage ( $\pm 523$  Tage). Es wurden Stents ausgewertet, die mindestens 300 Mal implantiert wurden (s. Anhang 5,



S. 133). Insgesamt flossen die Daten aus allen 30 Koronarzentren Schwedens in die Studie ein.

Implantierte Stents wurden dichotom in die Gruppen „Restenose“ und „Keine Restenose“ eingeteilt. Das Auftreten von Restenose wurde angiografisch beurteilt: Eine In-Stent-Restenose von  $>50\%$  (binäre Restenose) oder eine fraktionelle Flussreserve (FFR) von  $\leq 0,80$  führte zu der Zuteilung des Patienten in die Gruppe „Restenose“. Stents, auf die diese Kriterien im Studienzeitraum inklusive Follow-up nicht zutrafen, bildeten die Gruppe „Keine Restenose“. Bei  $n=8060$  Stents (6,7%) wurde während der Nachbeobachtungszeit eine Restenose in einer klinisch motivierten Kontrollangiografie festgestellt, bei  $n=111889$  (93,3%) kam es zu keiner symptomatischen Restenose. Es gab keine routinemäßig vorgesehene Kontrollangiografie, diese fanden nur nach klinischer Indikation statt.

### ***3.1 Hintergrundcharakteristika***

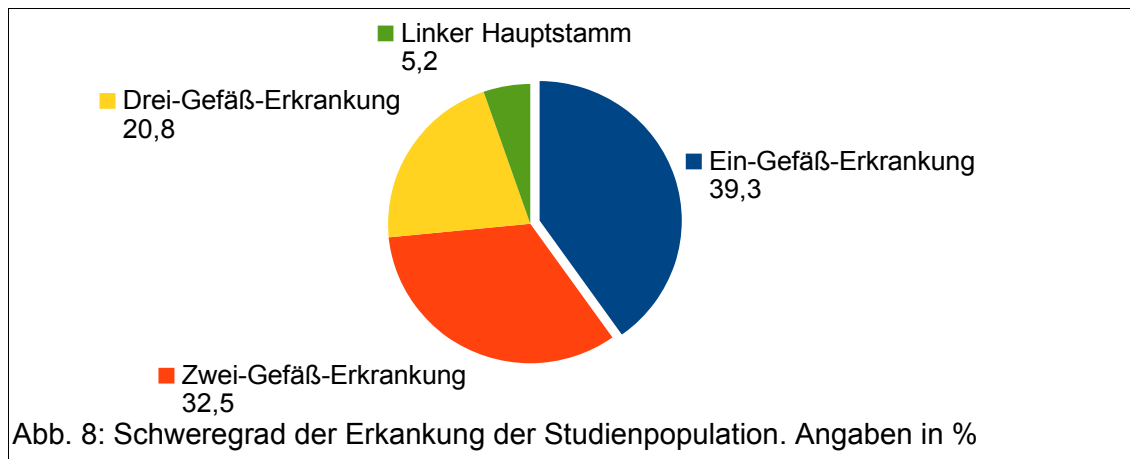
Eine Liste der wichtigsten aufgezeichneten Variablen ist in den Tabellen 5 und 6 zu sehen (siehe S. 49 und 50). Die aufgenommenen Merkmale stehen in Einklang mit internationalen Empfehlungen für Register der interventionellen Kardiologie [42].

An dieser Stelle werden zunächst die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Basischarakteristika in den beiden Gruppen „Restenose“ und „Keine Restenose“ erläutert. Die relativen Risiken, unter diesen klinischen und stenosebezogenen Einflussvariablen eine Restenose zu entwickeln, sind weiter unten aufgeführt (s. Kapitel 3.6, S. 59).

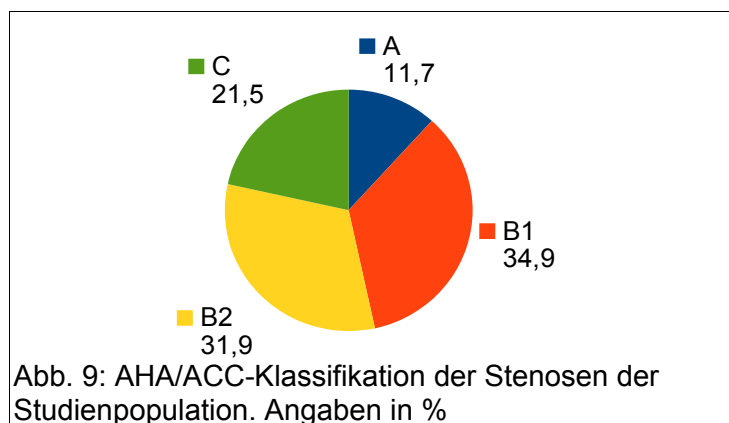
Die Patienten dieser Studie waren durchschnittlich 66,7 Jahre alt (Standardabweichung 10,9 Jahre) und 26,9% waren Frauen. Das Geschlecht unterschied sich zwischen den

beiden Gruppen „Restenose“ und „Keine Restenose“ signifikant ( $p < 0,001$ ), wobei sich weibliches Geschlecht restenosebegünstigend auswirkte.

Die Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, stammten aus dem klinischen Alltag und wurden nicht selektiert. Deshalb beinhalten die Stent-Implantationen dieser Untersuchung viele sogenannte „Off-Label“-Indikationen: 19,3% der Patienten waren Diabetiker, 53,3% hatten eine Mehrgefäß-Erkrankung (s. Abb. 8), bei 5,2% war der linke Hauptstamm betroffen, bei 1,7% wurde hier auch der Stent implantiert, bei 3,2%



in ein Bypass-Gefäß, bei 72,9% war die Indikation ein akutes Koronarsyndrom, 53,4% hatten eine Stenose vom Typ B2 oder C nach der ACC-/AHA-Klassifikation (s. Abb. 9), 3,1% der behandelten Stenosen waren chronische Kompletterschlüsse (CTO), 9,3% Bifurkationsstenosen und 5,1% restenotische Koronarläsionen. Der implantierte Stent war durchschnittlich 17,49mm lang (Standardabweichung 6,22mm) und hatte einen Durchmesser von 3,05mm (Standardabweichung 0,52mm).



In 37,1% der Fälle wurde ein DES implantiert. Die Stents, die mindestens 300 Mal

implantiert wurden, sind in ihren absoluten und relativen Häufigkeiten in Tabelle 6 aufgelistet. Im Anhang 5, S. 133, sind die Herstellerinformationen dieser Stents zu sehen.

In den Tabellen 5 und 6 sieht man, wie sich die einzelnen Hintergrundcharakteristika in den Gruppen „Restenose“ (n=8060, 6,7%) und „Keine Restenose“ (n=111889, 93,3%) unterschieden. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren meist signifikant. Die Patienten, die eine Restenose bekamen, waren häufiger Frauen (27,3% versus 26,9%,  $p<0,001$ ), hatten eine höhere Komorbidität in Form von insulinabhängigen Diabetes mellitus (IDDM) (12,4% versus 8,7%,  $p<0,001$ ), arterieller Hypertonie (57,0% versus 53,4%,  $p<0,001$ ) und Hyperlipidämie (60,4% versus 52,7%,  $p<0,001$ ) als Risikofaktoren.

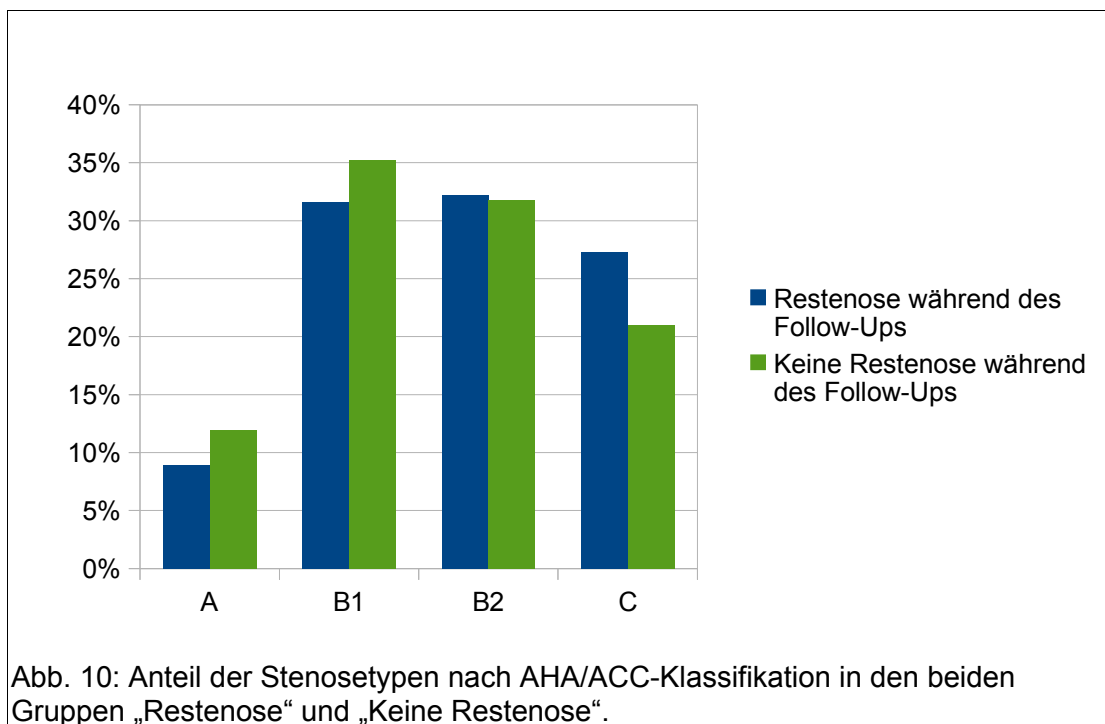
Ihre Krankengeschichte wies häufiger einen früheren Myokardinfarkt (34,7% versus 28,2%,  $p<0,001$ ), eine frühere PCI (32,9% versus 24,1%,  $p<0,001$ ) oder eine Koronararterienbypass-Operation (19,6% versus 9,9%,  $p<0,001$ ) auf. Außerdem hatte die „Restenose-Gruppe“ ausgeprägtere KHK (mehr Zwei- und Dreigefäßerkrankung, sowie Beteiligung des linken Hauptstamms). Während bei Patienten, die eine Restenose bekamen, die Indikation für die Index-Stent-Implantation häufiger stabile und instabile Angina pectoris war, wurde bei Patienten, die keine Restenose bekamen, die Indikation häufig aufgrund eines ST-Hebungs-Infarkts (STEMI) gestellt. Instabile koronare Herzkrankheit (s. Tabelle 5) umfasste Patienten mit instabiler Angina pectoris sowie mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt.

Patienten, die eine Restenose bekamen, waren zum Zeitpunkt der Stent-Implantation häufiger Nichtraucher, als Patienten, die später keine Restenose bekamen (16,6% Raucher in der „Restenose-Gruppe“ versus 19,3% Raucher in der „Keine Restenose-Gruppe“,  $p<0,001$ ).

Stenosen, die restenotisch waren, entwickelten häufiger eine erneute Restenose: Der Anteil der restenotischen Läsionen bei Patienten, die im Index-Stent eine erneute Restenose entwickelten, war 9,2% gegenüber 4,8% bei Patienten, die im Verlauf restenosefrei blieben ( $p<0,001$ ). Nach der AHA/ACC-Klassifikation (s. Tab. 2, S. 10)

von Stenosen waren A- und B1-Stenosen häufiger bei Patienten, die später keine Restenose entwickelten, während B2- und C-Stenosen mehr bei Patienten vorlagen, die später eine Restenose bekamen (siehe Abb. 10). Stent-Implantationen an Gefäßbifurkationen waren häufiger in der „Restenose-Gruppe“ als in der „Keine Restenose-Gruppe“ (9,9% versus 9,2%,  $p < 0,001$ ).

Im Kapitel 3.6, S. 59, sind die klinischen Einflussfaktoren, sowie die Stentmaße bezüglich ihres relativen Risikos für eine In-Stent-Restenose aufgeführt.





	<b>Restenose</b>	<b>Keine Restenose</b>	<b>Alle Stents</b>	<b>P-Wert</b>
n	8060	111889	119949	
<b>Patientenbezogene und Klinische Faktoren:</b>				
Alter, Mittelwert (SD) Jahre	65,6 (10,5)	66,8 (10,9)	66,7 (10,9)	<0,001
Weibliches Geschlecht %	27,3	26,9	26,9	<0,001
Diabetes mellitus				<0,001
Insulin-Therapie %	12,4	8,7	8,9	
keine Insulin-Therapie %	10,3	11,1	10,4	
Arterielle Hypertonie %	57,0	53,4	53,7	<0,001
Therapie von Hyperlipidämie %	60,4	52,7	53,3	<0,001
Derzeitiger Raucher %	16,6	19,3	19,1	<0,001
Früherer Myokardinfarkt %	34,7	28,2	28,6	<0,001
Frühere PCI %	32,9	24,1	24,7	<0,001
Frühere Bypass-Operation %	19,6	9,9	10,5	<0,001
Schweregrad der Erkrankung				<0,001
Ein-Gefäß %	33,4	39,7	39,3	
Zwei-Gefäß %	33,9	32,4	32,5	
Drei-Gefäß %	24,2	20,6	20,8	
Linker Hauptstamm %	7,0	5,0	5,2	
Medikation:				
GPIIb/IIIa-Inhibitor %	25,8	25,5	25,5	0,540
Aspirin zuvor %	92,9	93,0	93,0	0,127
Clopidogrel zuvor %	81,8	81,5	81,5	0,079
Warfarin zuvor %	2,6	2,1	2,2	0,001
Antikoagulation bei PCI				0,069
Heparin %	66,9	67,2	67,2	
Niedermolekulares Heparin %	12,9	13,6	13,5	
Bivalirudin %	18,9	17,9	17,9	
Indikation				<0,001
Stabile KHK %	26,5	24,9	25,0	
Instabile KHK %	50,4	47,8	47,9	
STEMI %	21,7	25,3	25,0	
Zusätzlich implantierte Stents, Mittelwert (SD)	1,17 (1,22)	1,04 (1,16)	1,05 (1,16)	<0,001
Revaskularisierung komplett %	54,7	62,9	62,4	<0,001
Follow-Up Zeit, Mittelwert (SD), Tage	1156 (498)	1075 (525)	1080 (523)	<0,001
Jahr der Intervention				<0,001
2005%	16,0	13,2	13,4	
2006%	22,0	20,8	20,9	
2007%	21,3	18,9	19,1	
2008%	20,9	20,3	20,3	
2009%	17,2	20,9	20,7	
2010%	2,6	5,8	5,6	

Tabelle 5: Patientenbezogene und klinische Hintergrundcharakteristika. SD: Standardabweichung, PCI: Perkutane Koronarintervention, KHK: Koronare Herzkrankheit, STEMI: ST-Hebungs-Infarkt.

	Restenose	Keine Restenose	Alle Stents	P-Wert
n	8060	111889	119949	
<b>Stenosen-Merkmale:</b>				
Restenotisch %	9,2	4,8	5,1	<0,001
AHA/ACC-Klassifikation der Stenose:				<0,001
A %	8,9	11,9	11,7	
B1 %	31,6	35,2	34,9	
B2 %	32,2	31,8	31,9	
C %	27,3	21,0	21,5	
Behandeltes Gefäß				<0,001
LAD %	42,2	41,0	41,1	
R. circumflexus %	19,7	22,3	22,2	
Rechte Koronararterie %	27,9	32,1	31,9	
Linker Hauptstamm %	1,5	1,7	1,7	
Koronararterienbypass %	8,7	2,8	3,2	<0,001
CTO %	4,5	3,1	3,1	0,83
Bifurkation %	9,9	9,2	9,3	<0,001
<b>Stent-Merkmale:</b>				
Durchmesser, Mittelwert (SD), mm	2,96 (0,49)	3,05 (0,52)	3,05 (0,52)	<0,001
Länge, Mittelwert (SD), mm	17,95 (6,46)	17,46 (6,20)	17,49 (6,22)	<0,001
Drug-eluting Stent %	32,8	37,4	37,1	<0,001
Stent Name, n (%)				
Cordis Cypher	890 (11,0)	11321 (10,1)	12211 (10,2)	
Medtronic Driver	1541 (19,1)	18115 (16,2)	19656 (16,4)	
Abbott Multilink Vision	587 (7,3)	9122 (8,2)	9709 (8,1)	
BS Taxus Express2	224 (2,8)	2926 (2,6)	3150 (2,6)	
BS Liberté (BS VeriFLEX)	2135 (26,5)	30287 (27,1)	32422 (27,0)	
Braun Coroflex Blue	416 (5,2)	3446 (3,1)	3862 (3,2)	
Braun Coroflex	39 (0,5)	612 (0,6)	651 (0,5)	
Abbott Flexmaster F1	104 (1,3)	1198 (1,1)	1302 (1,1)	
Medtronic Endeavor	406 (5,0)	5075 (4,5)	5481 (4,6)	
BS Taxus Liberté	960 (11,9)	16696 (14,9)	17656 (14,7)	
Sorin Chrono	180 (2,2)	2412 (2,2)	2592 (2,2)	
Hexacath Titan2	230 (2,9)	1988 (1,8)	2218 (1,8)	
Sorin Carbostent	24 (0,3)	429 (0,4)	453 (0,4)	
Terumo Tsunami	27 (0,3)	366 (0,3)	393 (0,3)	
Xience V Promus	102 (1,3)	3245 (2,9)	3347 (2,8)	
Invatec Skylor	13 (0,2)	300 (0,3)	313 (0,3)	
Medtronic Endeavor Resolute	28 (0,4)	956 (0,9)	984 (0,8)	
Abbott Xience Prime	14 (0,2)	970 (0,9)	984 (0,8)	
BS Promus Element	7 (0,1)	379 (0,3)	386 (0,3)	
Andere Stents	133 (1,7)	2046 (1,8)	2179 (1,8)	

Tabelle 6: Stenosen- und Stentmerkmale. LAD: Left anterior descending (R. Interventricularis anterior), R.: Ramus, CTO: Chronic total occlusion (chronischer Kompletverschluss), SD: Standardabweichung, Xience V Promus: Abbott Xience V und Boston Scientific Promus, BS: Boston Scientific.

### 3.2 Einfluss der Strebendicke von Bare Metal Stents auf die Restenosehäufigkeit

In dieser Untersuchung der Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers sollte der Frage nachgegangen werden, ob die Stent-Strebendicke Einfluss auf die Restenoserate bei Bare Metal Stents (BMS) nimmt. Die BMS, die im Studienzeitraum jeweils mindestens 300 Mal implantiert wurden, hatten eine Strebendicke zwischen 65µm und 100µm. Bei den n=75448 BMS war das adjustierte relative Risiko für Restenose für Stents mit dickerer Strebendicke 0,995 (95% Konfidenzintervall 0,990-0,999),  $p=0,017$ . Abb. 12 verdeutlicht diesen Zusammenhang nach Propensity-Score adjustierter Cox Regression. In Abb. 11 ist die unadjustierte Restenoserate zu sehen.

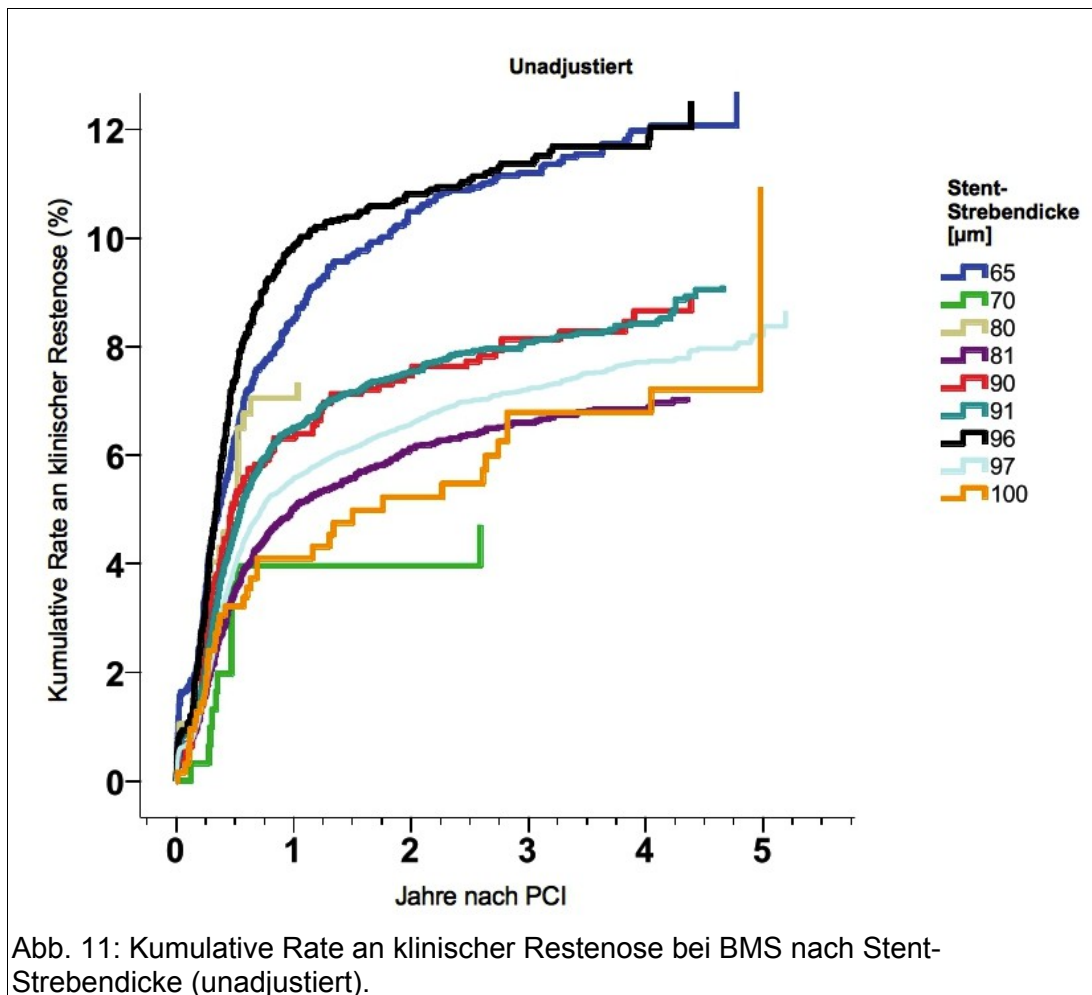


Abb. 11: Kumulative Rate an klinischer Restenose bei BMS nach Stent-Strebendicke (unadjustiert).

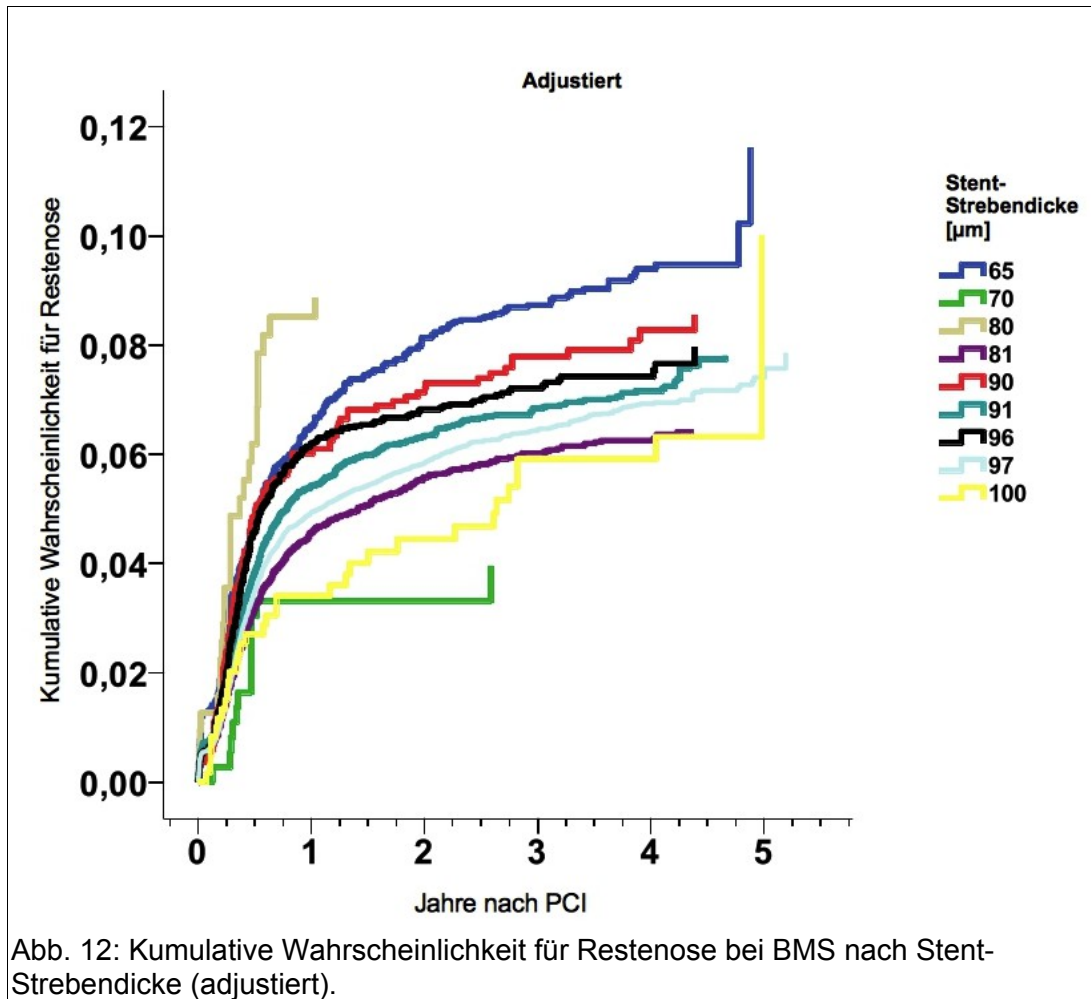
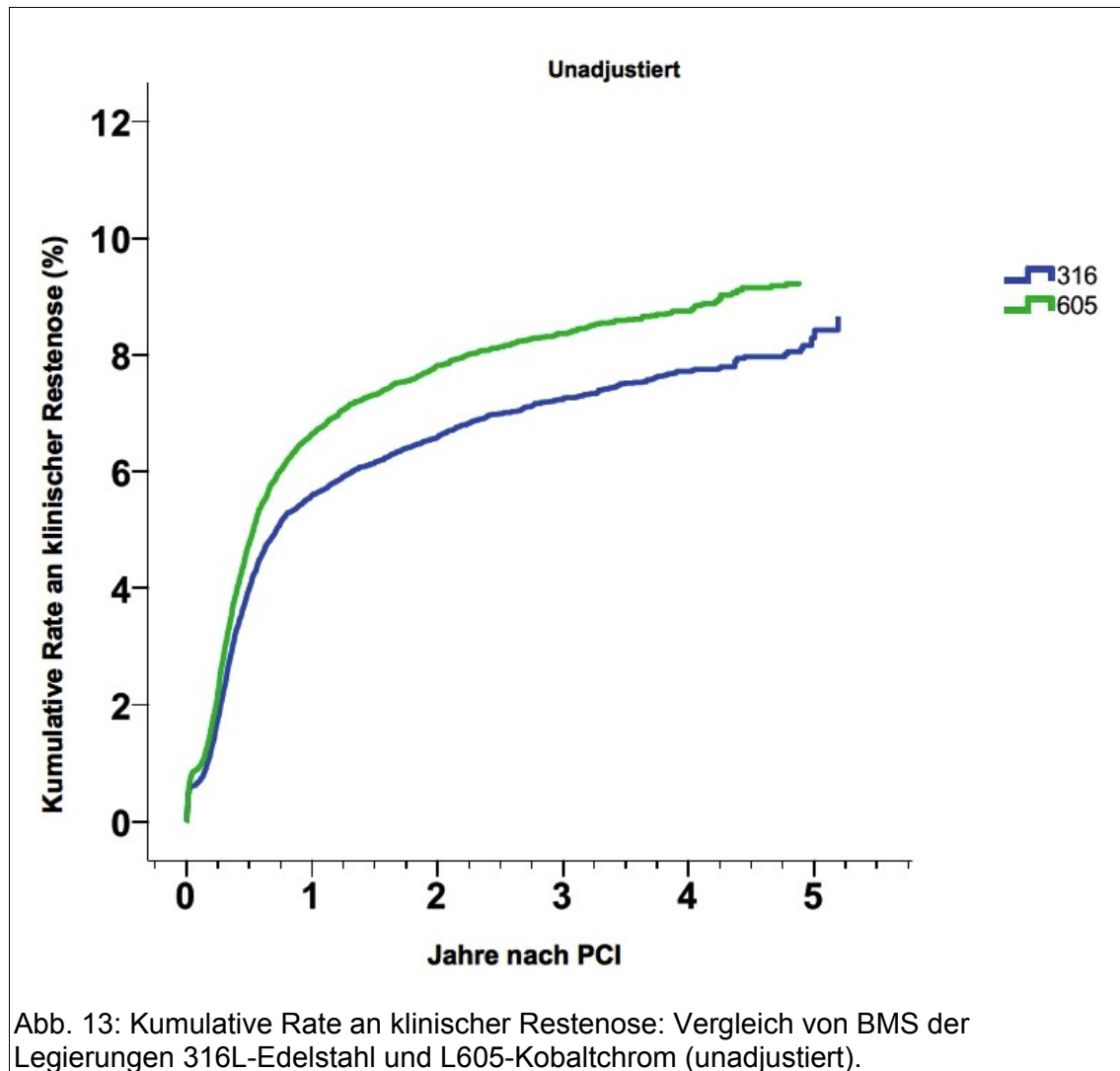


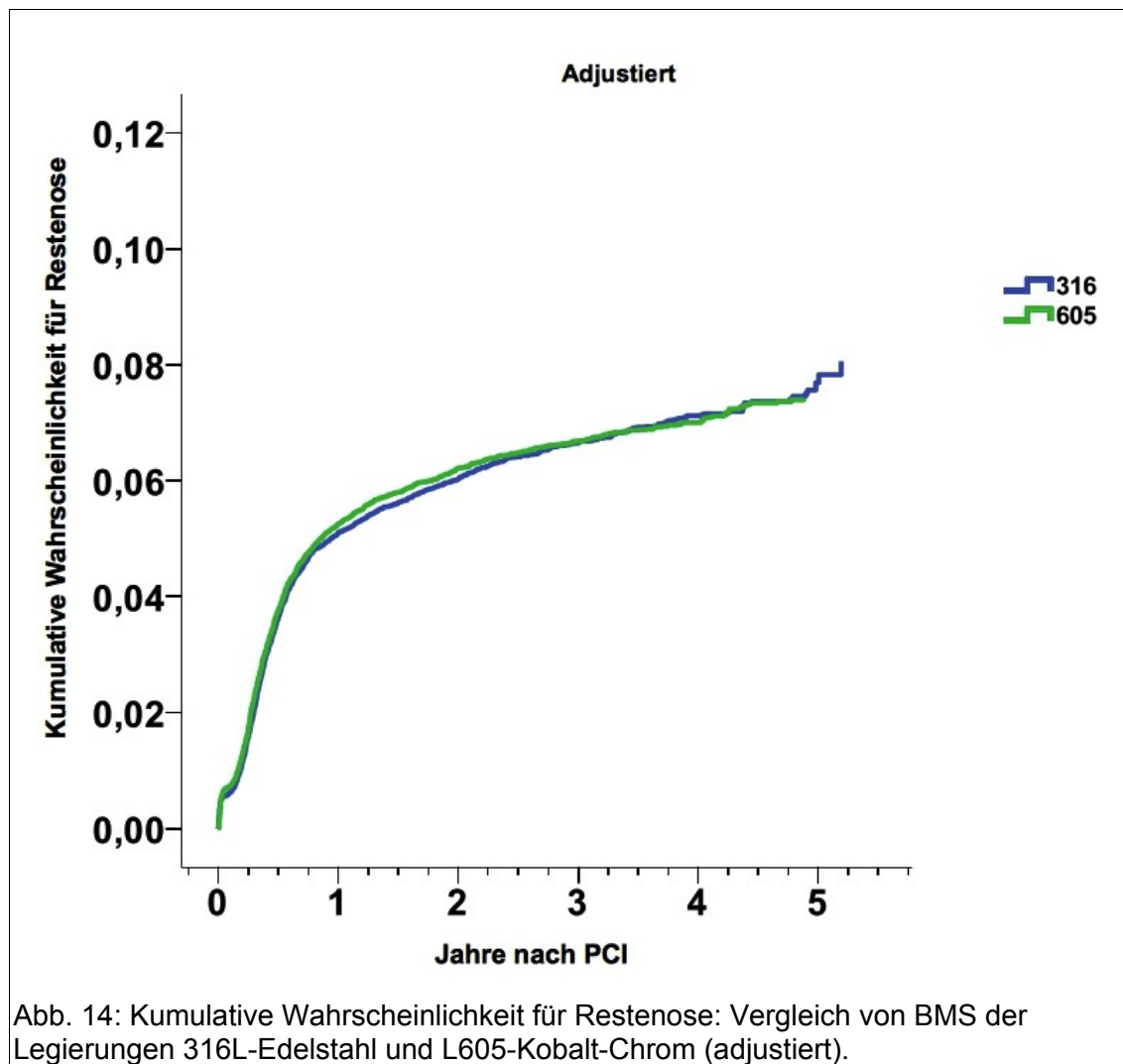
Abb. 12: Kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenose bei BMS nach Stent-Strebedicke (adjustiert).

### 3.3 Einfluss der Legierung von Bare Metal Stents auf die Restenosehäufigkeit

Als weitere materialtechnische Variable sollte die Metalllegierung von BMS auf Unterschiede bei der Restenosewahrscheinlichkeit untersucht werden. Es wurden die Restenoseraten von  $n=75448$  BMS mit der 316L-Edelstahl-Legierung und der L605-Kobalt-Chrom-Legierung untersucht. Dabei stellte sich kein Unterschied für die Restenosewahrscheinlichkeit heraus: Das adjustiertes relative Risiko ist 1,009; 95%-Konfidenzintervall 0,926-1,100;  $p=0,833$  (s. Abb. 13 und 14). Abb. 13 beschreibt die kumulative Restenoserate der beiden Legierungen vor statistischer Adjustierung für die

Unterschiede in den Basisvariablen. Im Vergleich dazu stellt Abb. 14 diesen Zusammenhang nach Propensity-Score-adjustierter Cox-Regression zum Ausgleich der Unterschiede in den Basischarakteristika dar.





### 3.4 Unterschiede der Restenoserate zwischen DES und BMS

Weiterhin wurden die Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers (SCAAR) in Bezug auf den Vergleich von DES und BMS in ihrer Restenoserate untersucht. Dazu wurden Daten von n=75448 BMS (62,9%) und n=44501 DES (37,1%) ausgewertet. Diese zeigten für DES im Vergleich zu BMS eine geringere Restenoserate (s. Abb. 15).

Um Unterschiede in den Basisvariablen auszugleichen zwischen den Patienten, die

einen DES bekamen und den Patienten, die einen BMS bekamen, wurde die Propensity-Score-adjustierte Cox-Regression angewandt (siehe oben).

Nach Adjustierung für die Differenzen der Basischarakteristika erschien die Reduktion der Restenose-Wahrscheinlichkeit durch DES noch deutlicher (s. Abb. 16).

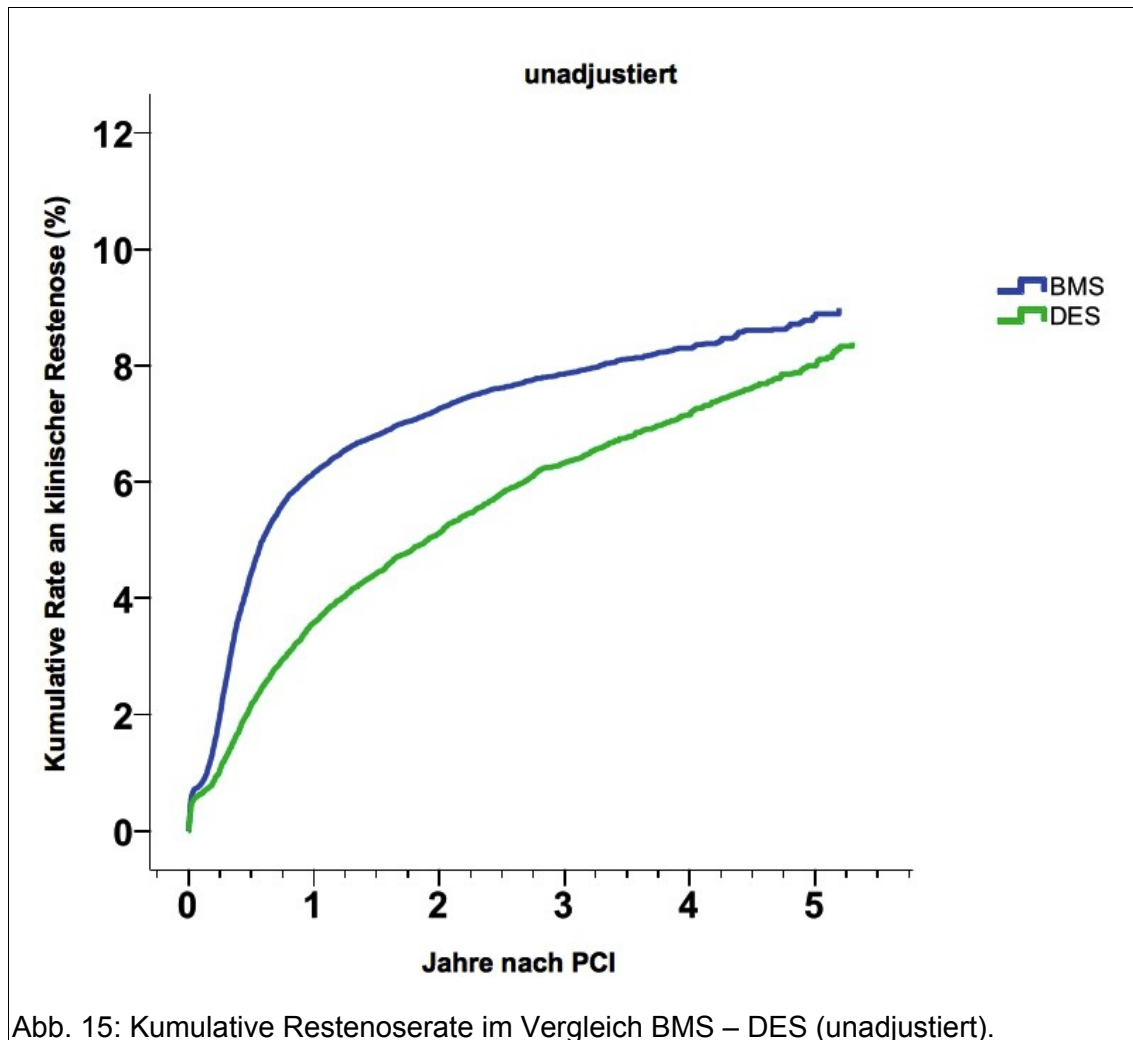
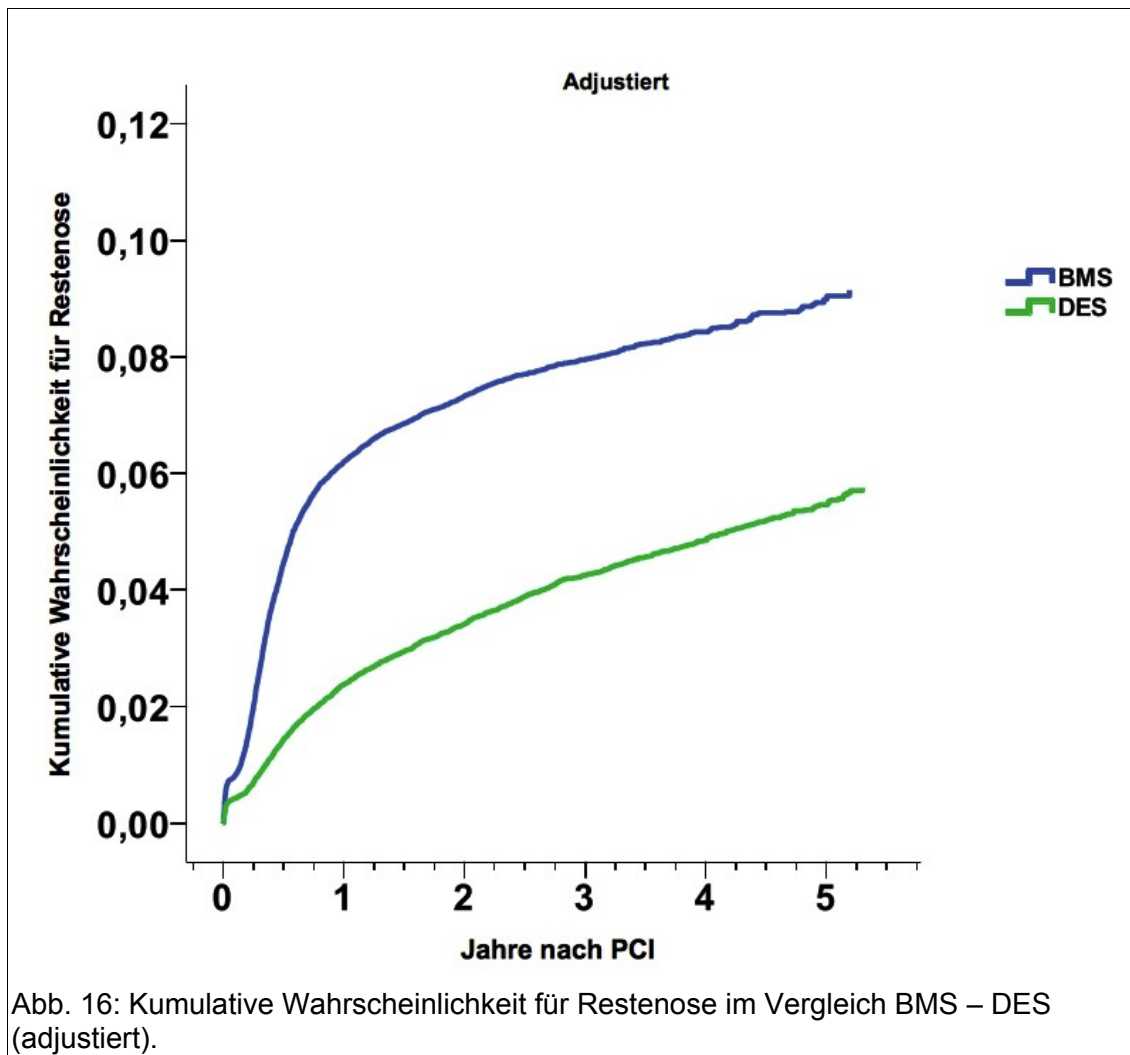


Abb. 15: Kumulative Restenoserate im Vergleich BMS – DES (unadjustiert).



### 3.5 Restenoseraten der einzelnen Stentmodelle

In Tabelle 7 ist das adjustierte relative Risiko für Restenose der einzelnen Stent-Modelle zu sehen, die über 300 Mal implantiert wurden im Studienzeitraum. Nach Propensity-Score-adjustierter Cox Regression erhielt man folgende Ergebnisse: Stents, die mit einem geringerem Restenoserisiko einhergingen, waren Boston Scientific Promus Element, Abbott Xience Prime, Medtronic Endeavor Resolute, Abbott Xience V/Boston Scientific Promus, Boston Scientific Taxus Liberté, Cordis Cypher, Boston Scientific Taxus Express2 und Medtronic Endeavor. Dies waren alle DES-Modelle, die in die Auswertung mit eingingen.



Stents, die im Vergleich zu den anderen weder zu einer Risikoreduktion noch zu einer -erhöhung führten in Bezug auf Restenose, waren Braun Coroflex, Sorin Carbostent, Abbott Multilink Vision, Boston Scientific Liberté/Boston Scientific VeriFLEX, Abbott Flexmaster F1, Sorin Chrono und Medtronic Driver.

Stents mit einer weiten Streuung der Ergebnisse bezüglich ihres relativen Risikos auf Restenose waren Invatec Skylor und Terumo Tsunami. Dabei hatte Invatec Skylor einen leicht protektiven und Terumo Tsunami einen leicht Restenose-begünstigenden Effekt.

<b>Adjustiertes relatives Risiko*</b>		
<b>Stent</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
Cordis Cypher	0,56	0,46-0,68
Medtronic Driver	1,16	0,96-1,40
Abbott Multilink Vision	0,94	0,77-1,14
BS Taxus Express2	0,62	0,50-0,78
BS Liberté (BS VeriFLEX)	1,04	0,87-1,25
Braun Coroflex Blue	1,44	1,17-1,77
Braun Coroflex	0,84	0,57-1,25
Abbott Flexmaster F1	1,11	0,84-1,48
Medtronic Endeavor	0,70	0,57-0,87
BS Taxus Liberté	0,53	0,44-0,64
Sorin Chrono	1,13	0,89-1,43
Hexacath Titan2	1,39	1,11-1,74
Sorin Carbostent	0,88	0,57-1,38
Terumo Tsunami	1,20	0,78-1,85
Xience V Promus	0,33	0,25-0,44
Invatec Skylor	0,62	0,35-1,10
Medtronic Endeavor Resolute	0,33	0,21-0,54
Abbott Xience Prime	0,15	0,05-0,48
BS Promus Element	0,01	0,00-0,02
Andere Stents	1,09	1,07-1,11

Tabelle 7: Adjustiertes relatives Risiko für Restenose der einzelnen Stent-Modelle. \*Relatives Risiko nach Propensity-Score adjustierter Cox-Regressions-Analyse der Unterschiede der Basischarakteristika. RR: Relatives Risiko, CI: Konfidenzintervall, Xience V Promus: Abbott Xience V und Boston Scientific Promus, BS: Boston Scientific.

Stents mit erhöhtem relativen Risiko für Restenose waren Hexacath Titan2 und Braun Coroflex Blue. Hexacath Titan2 ist ein bioaktiver Stent (BAS), dessen Gerüst aus 316L-Edelstahl mit Titannitridoxid (TiNO) überzogen ist [73].

Diese Restenoseraten zu den einzelnen Stent-Modellen sind in den Abb. 17 und 18 graphisch dargestellt. Abb. 17 bildet die kumulative Rate an klinischer Restenose ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Hintergrundfaktoren zu Patientenhintergrund, Stenosemerkmalen und Stentgröße ab (unadjustiert), während Abb. 18 die kumulative Wahrscheinlichkeit für eine Restenose nach statistischem Ausgleich der Unterschiede der Hintergrundfaktoren durch Propensity-Score-adjustierte Cox-Regression verdeutlicht (adjustiert).

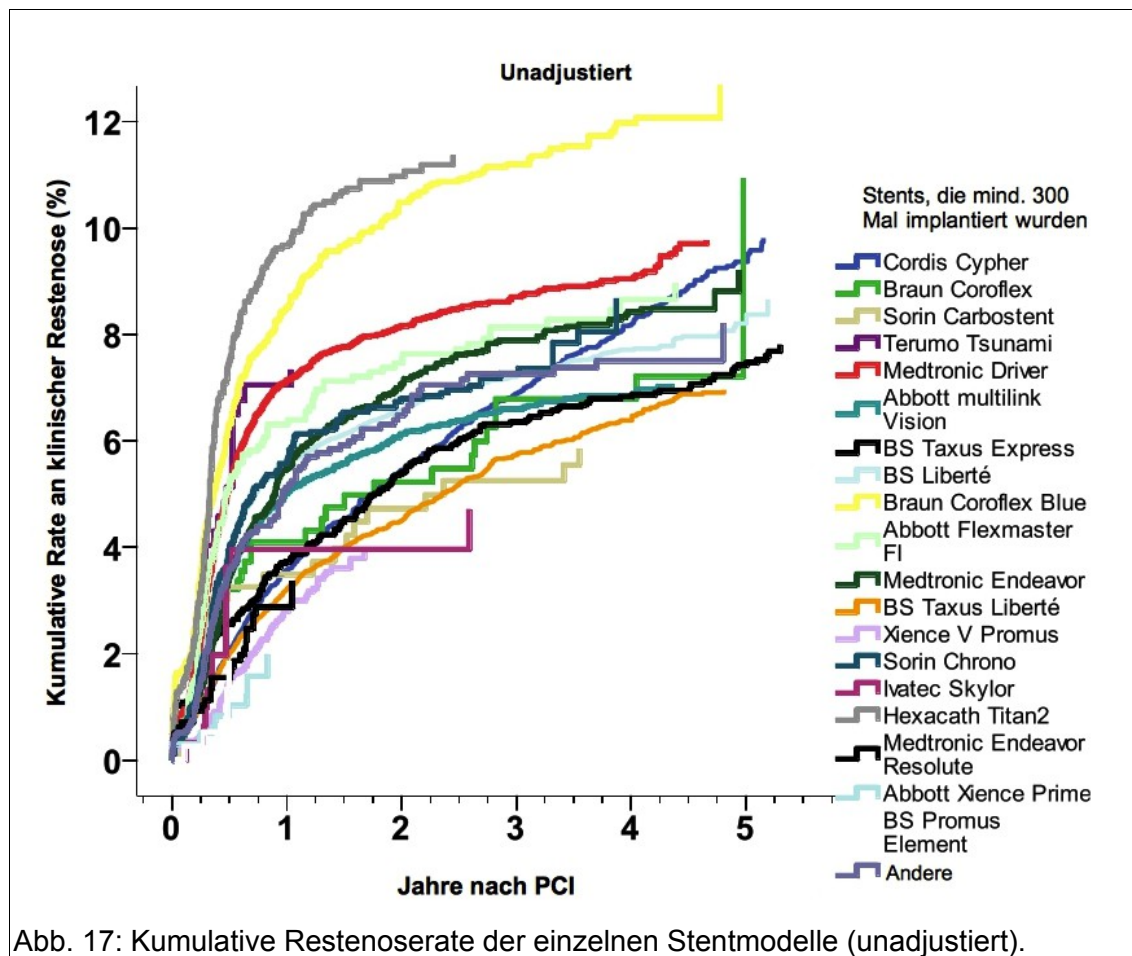
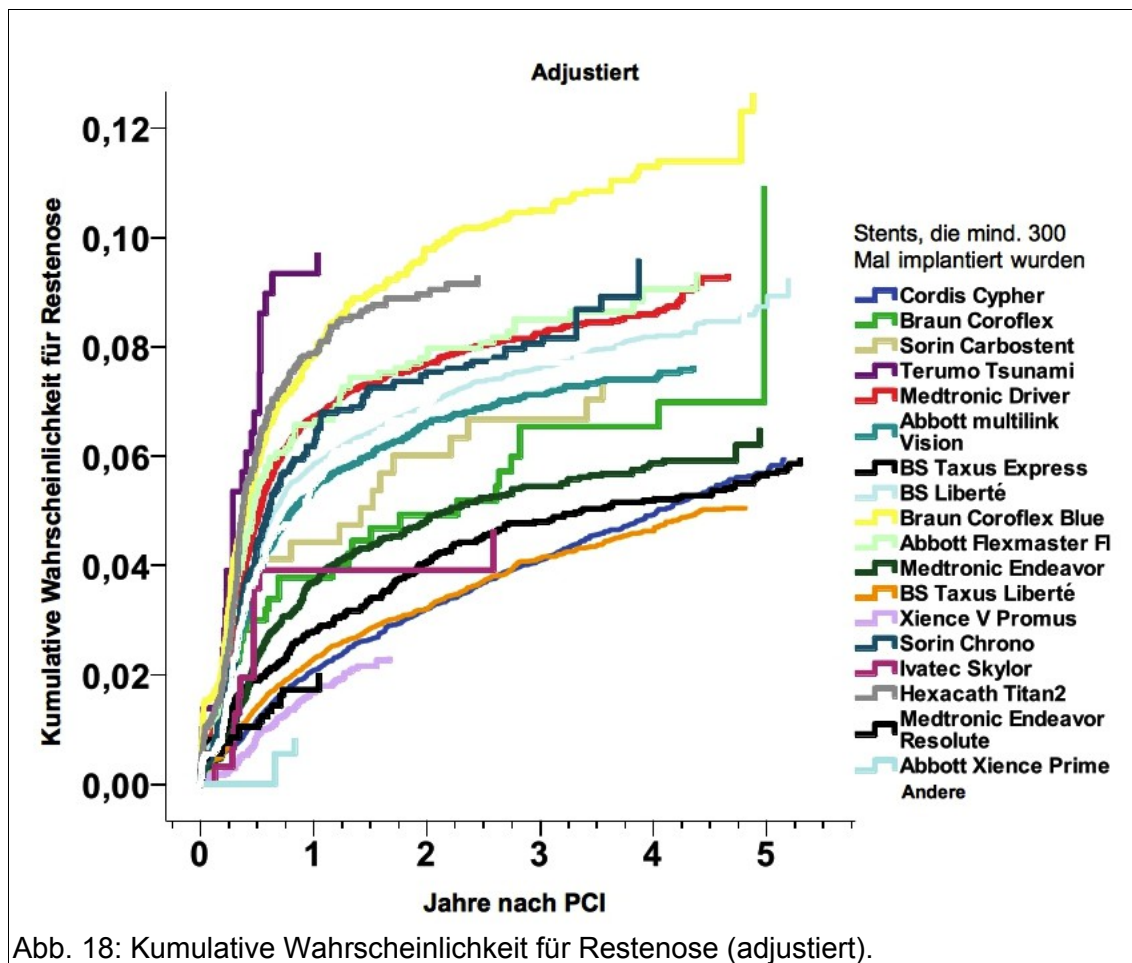


Abb. 17: Kumulative Restenoserate der einzelnen Stentmodelle (unadjustiert).



### 3.6 Klinische Einflussfaktoren auf die In-Stent-Restenosehäufigkeit

Neben den oben genannten materialtechnischen Prädiktoren wurden die Daten des SCAARs auch auf klinische Einflussparameter auf die Restenoserate untersucht (s. Tabelle 8). Die klinischen Einflussvariablen gingen in das Modell ein, um den Einfluss von materialtechnischen Faktoren zu berechnen.

Nach statistischem Ausgleich der unterschiedlichen Basisvariablen zeigte die Auswertung einen protektiven Effekt des Alters für Restenose: alle zehn Jahre betrug das relative Risiko 0,84 (95%-Konfidenzintervall 0,82-0,86;  $p < 0,001$ ). Ebenso

beeinflusste ein höherer Stent-Durchmesser die Restenose positiv: Pro mm Durchmesser ist das relative Risiko 0,56 (95%-Konfidenzintervall 0,53-0,59,  $p<0,001$ ). Das bedeutet eine Risikoerhöhung für kleinere Gefäßkaliber und eine Risikoreduktion für großlumige Gefäße.

Die Stenosenmorphologie wirkte sich wie folgt aus: War die Stenose restenotisch, betrug das relative Risiko 1,84 (95%-Konfidenzintervall 1,68-2,00;  $p<0,001$ ). Eine Einteilung der Koronarläsion in B2 oder C nach der AHA/ACC-Klassifikation ging mit einem höheren Risiko für Restenose einher, als die Stenosetypen A und B1 (B2/C versus A/B1: Relatives Risiko 1,16; 95%-Konfidenzintervall 1,11-1,22;  $p<0,001$ ).

Signifikant häufiger waren Restenosen bei Stents, die an Gefäßbifurkationen implantiert wurden: relatives Risiko 1,15; 95%-Konfidenzintervall 1,07-1,25;  $p<0,001$ .

Ebenso signifikant leicht negativ für eine Restenosenentwicklung wirkten sich längere Stents aus (Relatives Risiko 1,02; 95%-Konfidenzintervall 1,01-1,02;  $p<0,001$ ), sowie die Implantation von mehr als einem Stent (Relatives Risiko 1,09; 95%-Konfidenzintervall 1,07-1,11;  $p<0,001$ ). Auch wirkte sich weibliches Geschlecht signifikant leicht restenosebegünstigend aus (Relatives Risiko 1,11; 95%-Konfidenzintervall 1,05-1,17;  $p<0,001$ ).

Eine nicht signifikant leicht restenosebegünstigende Wirkung hatte eine Stent-Implantation in einem chronischer Kompletverschluss (CTO): relatives Risiko 1,09; 95%-Konfidenzintervall 0,49-2,45;  $p=0,83$ .

Eine komplette Revaskularisierung hatte eine nicht signifikant leicht positive Wirkung auf die Restenosewahrscheinlichkeit (Relatives Risiko 0,94; 95%-Konfidenzintervall 0,73-1,21;  $p=0,6$ ).

Keinen Einfluss auf die Restenose nahm die Medikation mit Glykoprotein IIb/IIIa-Blockern (Relatives Risiko 1,01; 95%-Konfidenzintervall 0,94-1,08;  $p=0,540$ ).

	Adjustiertes Relatives Risiko	
	RR	95% CI
<b>Patientenbezogene und klinische Hintergrundcharakteristika:</b>		
Alter, alle 10 Jahre	0,84	0,82-0,86
Weibliches Geschlecht	1,11	1,05-1,17
Medikation:		
GPIIb/IIIa-Inhibitor	1,01	0,94-1,08
Zusätzlich implantierte Stents	1,09	1,07-1,11
Revaskularisierung komplett	0,94	0,73-1,21
<b>Stenosen-Merkmale:</b>		
Restenotisch	1,84	1,68-2,00
AHA/ACC-Klassifikation der Stenose:		
B2/C vs. A/B1	1,16	1,11-1,22
CTO	1,09	0,49-2,45
Bifurkation	1,15	1,07-1,25
<b>Stent-Merkmale:</b>		
Durchmesser, pro mm	0,56	0,53-0,59
Länge, pro mm	1,02	1,01-1,02

Tabelle 8: Adjustiertes relatives Risiko für Restenose nach klinischen Gesichtspunkten, Stenosenmerkmalen, sowie Stentdurchmesser und -länge. RR: Relatives Risiko, CI: Konfidenzintervall, CTO: Chronic total occlusion (Chronischer Kompletverschluss).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Studie des SCAARs eine deutliche Reduzierung der Restenosewahrscheinlichkeit durch Drug-Eluting Stents im Vergleich zu Bare Metal Stents, sowie bei Bare Metal Stents kein Unterschied in Restenosen abhängig von der Legierung (316L-Edelstahl vs. L605-Kobalt-Chrom). Abhängig von der Strebendicke bei BMS mit Strebendicken zwischen 65µm und 100µm stellt sich eine minimale, aber signifikante Restenosereduktion durch dickere Stentstreben heraus.

## 4 Diskussion

### 4.1 *Beurteilung der Ergebnisse*

#### 4.1.1 **Strebendicke als Restenose-Prädiktor bei BMS**

Da frühere Studien eine geringere Restenosewahrscheinlichkeit für Stents mit dünnerer Strebendicke postulierten, ging diese Registerstudie der Frage nach, ob dieses Ergebnis auch für heutige BMS gilt [28].

Die ISAR-STEREO- und ISAR-STEREO2-Studien zeigten eine geringere Restenosewahrscheinlichkeit bei Stents mit dünneren Streben [28, 76, 108]. Dabei wurden randomisiert und prospektiv zwei BMS mit den Strebendicken 50µm und 140µm miteinander verglichen bezüglich angiografischer Restenose [76]. In der ISAR-STEREO2-Studie wurde dieser Vergleich erweitert um das Stent-Design: interkonnectiertes Ringdesign vs. geschlossenes Zelldesign [108]. In beiden Studien, also unabhängig vom Stent-Design, zeigte sich eine geringere Restenoserate bei den Stents mit 50µm Strebendicke im Vergleich zu denen mit 140µm Strebendicke.

Die Registerstudie von Briguori et al. zeigte 2002 ein ähnliches Ergebnis: Es wurden Stents mit dünnen Streben (<100µm) mit Stents mit dicken Streben (>100µm) miteinander verglichen bezüglich ihrer Restenoserate in kleinen Koronararterien (<3mm). Die Stents mit dünneren Streben mit <100µm Strebendicke verursachten signifikant weniger Restenosen nach sechs Monaten als Stents mit einer Strebendicke von >100µm. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nur bei Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,76-2,99mm. Bei dünneren Gefäßen hatte die Strebendicke keinen Einfluss auf die Restenoserate [17].

Die vorliegende SCAAR-Studie wertet alle BMS aus, die zwischen dem 01.05.2005 und dem 06.04.2010 implantiert wurden. Es wurden Stent-Modelle in die Studie eingeschlossen, die mindestens 300 Mal implantiert wurden. Die verwendeten BMS hatten eine Stent-Strebendicke zwischen 65µm und 100µm. Dies sind weniger extreme Werte als in den ISAR-STEREO- und ISAR-STEREO2-Studien, und nach Briguori

et al. durchweg dünne Stentstreben. Für die Stent-Strebendicken von 65-100µm konnte in dieser Studie die Aussage „dünner ist besser“ [126] nicht bestätigt werden. Dieser Bereich weist eher einen Trend für ein geringeres relatives Risiko für Stents mit dickeren Strebendicken im Vergleich zu dünneren Strebendicken auf: RR=0,995 für dickere Streben (95% CI 0,990-0,999), p=0,017.

Es stellt sich die Frage, wie dieses Ergebnis der vorliegenden retrospektiven Registerstudie bewertet werden kann. Haben in dem Bereich von 65-100µm tatsächlich BMS mit dickeren Streben ein geringeres Restenose-Risiko oder spielt die Strebendicke in diesem Bereich keine Rolle? Gilt „dünner ist besser“ in diesem Bereich nicht? [126] Um dies beurteilen zu können, muss man das Ergebnis in Zusammenhang mit dem Studiendesign und der statistischen Auswertung sehen. Durch das retrospektive, nicht-randomisierte Design besteht die Möglichkeit der Verzerrung durch unbekannte Confounder.

Der implantierte Stent wurde nicht randomisiert zugeteilt, sondern die Entscheidung lag bei dem behandelnden Kardiologen. Die einzelnen Faktoren, die in seine Entscheidung eingingen, lassen sich höchstens rückblickend rekonstruieren. Einige davon wurden aufgezeichnet und gingen in das adjustierte Ergebnis mit ein: die Komorbidität Diabetes mellitus, der Stenosen-Typ nach AHA/ACC-Klassifikation, der Durchmesser des Gefäßes, die Gefäßgewundenheit und andere. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass Faktoren, die zu der Entscheidung für ein bestimmtes Stent-Modell beitrugen, nicht aufgezeichnet oder unbekannt sind.

In die AHA/ACC-Klassifikation gehen zwar die Faktoren fokale/diffuse Stenose, Gefäßgewundenheit, Zugänglichkeit der Stenose usw. ein, und erwartungsgemäß haben „schwierigere“ Stenosen vom Typ B2/C in der vorliegenden Studie auch eine höhere Restenoserate als „einfachere“ Stenosen vom Typ A/B1. Jedoch könnten einzelne Faktoren aus dieser Klassifikation zu der Entscheidung für oder gegen einen Stent beigetragen haben und wurden nicht gesondert aufgezeichnet.

Falls also für kompliziertere Stenosen eher Stents mit dünnerer Strebendicke aufgrund ihrer besseren Flexibilität ausgewählt wurden, wäre dies ein Confounder mit gegensätzlicher Wirkung (siehe Simpson'sches Paradoxon, Abb. 20). In Abb. 20 wäre

dann A der unbekannte Confounder, der einen negativen Effekt hat, aber nicht in die Berechnung mit einbezogen werden kann, da er nicht aufgezeichnet ist. B ist die Stent-Strebendicke und C die Zielvariable, In-Stent-Restenose. Die negative Auswirkung von A könnte einen positiven Effekt von B, der Stentstrebendicke, aufheben.

Betrachtet man Abbildung 12, S. 52 und Abbildung 18, S. 59, fällt auf, dass der Coroflex Blue Stent von Braun mit der Strebendicke von 65µm ein erstaunlich hohes Restenose-Risiko hat im Vergleich mit anderen Stent-Modellen und mit BMS mit dickeren Streben. Dieses Resultat steht im Gegensatz zu anderen Studien, die für BMS mit dünneren Streben ein geringeres Restenose-Risiko bescheinigten [17, 76, 108]. Auch eine Untersuchung des Coroflex Blue Registers unterstrich die geringe Rate an Revaskularisationen durch den Coroflex Blue Stent (Braun): nach 6 Monaten war bei 5,5% der Stents eine TLR durch klinische Indikation nötig [13]. Der Coroflex Blue Stent besteht aus der L605-Kobalt-Chrom-Legierung, die die dünnen Stentstreben von 65µm ermöglicht. Hierdurch hat der Stent eine gute Flexibilität und Platzierbarkeit auch in komplizierten Stenosen [13]. Diese Stenteigenschaften unterstützen den Gedanken, dass die im Vergleich höhere Restenoserate in der vorliegenden Studie durch unbekannte Confounder verursacht sein könnte, wenn der Stent eher in schwierigeren Stenosen gewählt wird.

Die kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenose beträgt beim Coroflex Blue Stent von Braun <12% nach 4,5 Jahren (s. Abbildung 12, S. 52 und Abbildung 18, S. 59). Die Restenose-Wahrscheinlichkeit für die BMS der anderen Strebendicken ist geringer und liegt in dem Bereich von 6-12% in 4,5 Jahren nach Implantation (s. Abbildung 12, S. 52).

Dieses Restenose-Risiko ist geringer, als in anderen randomisierten Studien und Registerstudien, die eine höhere Rate an angiografischer Restenose von  $\geq 50\%$  und TLR beobachteten (siehe Tabelle 9): Die randomisierten Studien ISAR-STEREO [76], ISAR-STEREO2 [108], RAVEL [131] und SIRIUS [100, 156, 157] bescheinigen für BMS mit einer Strebendicke von 50µm eine Restenoserate zwischen 15-17,9% nach sechs Monaten und für BMS mit einer Strebendicke von 140µm eine Restenoserate zwischen 23,4-31,4% nach sechs Monaten und 35,4% nach acht Monaten.

Die Registerstudien des Multi-Link Vision Stent Registers [78], von Briguori et al. [17],



des COBALT-Registers [2] und des Coroflex Blue Registers [13] erbrachten folgende Ergebnisse für angiografische Restenosen von  $\geq 50\%$  und TLR bei BMS: Stents mit einer Strebendicke von  $81\mu\text{m}$  hatten eine Rate an binärer Restenose ( $>50\%$ ) von 15,7% nach sechs Monaten, BMS mit Streben von  $<100\mu\text{m}$  28,5% nach sechs Monaten und BMS mit Streben von  $>100\mu\text{m}$  36,6%.

Diese industrieinitiierten und bezahlten Register können jedoch noch größere methodische Schwierigkeiten haben als Registeranalysen im Allgemeinen: Welche Patienten in diese Register eingeschlossen werden und welche nicht, unterliegt keiner systematischen Kontrolle. Damit wird ein nicht zu kontrollierender Bias eingeführt.

Die Rate an TLR in den Registerstudien für BMS liegt bei 5,5% nach 6 Monaten für BMS mit der Strebendicke  $65\mu\text{m}$  [13], 9,1% nach einem Jahr für BMS mehrerer Strebendicken, 10,1% für BMS mit der Strebendicke  $81\mu\text{m}$  nach 1,5 Jahren und bei 12,3% für den PRO-Kinetic-Stent (Kobalt-Chrom, von Biotronik), der in den Stentstrebendicken 60, 80 und  $120\mu\text{m}$  erhältlich ist [2].

In der Zusammenschau der Ergebnisse der früheren Studien, erscheint die kumulative Wahrscheinlichkeit für In-Stent-Restenosen moderner BMS dieser Studie niedrig. Frühere Studien beinhalteten den Endpunkt einer angiografischen Restenose nach meist sechs Monaten, eine Studie nach acht Monaten [100]. Für die Langzeit-Nachbeobachtung von bis zu fünf Jahren wurde lediglich über TLR und TVR berichtet. In der dargelegten SCAAR-Studie wurden Restenosen in klinisch indizierten Kontroll-Koronarangiografien festgestellt. Da nur Restenosen ausgewertet wurden, die in einer klinisch motivierten Kontrollangiografie festgestellt wurden, ist die Restenose-Rate niedriger, als in Studien, die eine Kontrollangiografie fest vorsahen. In der SCAAR-Studie werden asymptotische Restenosen nicht erfasst.

In der vorliegenden Studie konnte für die Stentstrebendicken von  $65\text{-}100\mu\text{m}$  bei BMS kein eindeutiger Einfluss der Strebendicke auf die Restenose-Wahrscheinlichkeit gezeigt werden. Vielmehr wurde festgestellt, dass im klinischen Alltag mit der Bandbreite aller Stenosen, Schweregrade von KHK und Komorbiditäten die Restenoserate bei den einzelnen Stent-Modellen sehr unterschiedlich ausfällt. Dies könnte mit unbekannten Confoundern zusammenhängen, die bei der Bevorzugung flexiblerer Stents für kompliziertere Stenosen entstehen. Hierdurch könnte eine

eventuell vorhandene Wirkung der Strebendicke auf die Restenose-Wahrscheinlichkeit maskiert oder verschleiert worden sein.

Das minimal, aber signifikant niedrigere relative Risiko für Restenosen für dickere Stentstreben bei modernen BMS mit Strebendicken zwischen 65-100µm steht jedoch im Gegensatz zu der Meinung, dass prinzipiell dünnere Stentstreben besser seien [13, 16, 17, 76, 108].

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich keine Rangliste für Restenose nach den Strebendicken aufstellen, zumindest in diesem Bereich der Strebendicken von 65-100µm. Im Allgemeinen waren die Restenoseraten der BMS in dieser Studie niedrig im Vergleich zu denen anderer randomisierter Studien und Registerstudien. Die in dieser Studie geringe Rate an Restenosen ist auch darin begründet, dass die Indikation für Rekoronarangiografien klinisch gestellt wurde und nicht in festgelegten Kontrollintervallen eine Koronarangiografie stattfand.

Um den tatsächlichen Effekt der Stentstrebendicke auf die Restenoserate herauszufinden, sind randomisierte Studien nötig, die moderne BMS miteinander vergleichen. Durch einen derartigen Vergleich würden unbekannte Confounder gleichmäßig auf die verschiedenen Stents verteilt und der Effekt der Strebendicke würde demaskiert. Eine generelle Bewerbung dünnerer Stentstreben, wie dies die Industrie nicht selten tut [16], scheint jedoch nicht gerechtfertigt bei der derzeitigen Datenlage.

**Tabelle 9:**

Studie	BMS			DES		
	Angiografische Restenose $\geq 50\%$	TLR	TVR	Angiografische, binäre Restenose	TLR	TVR
BASKET, randomisiert [72, 112]			7,8% (6 Monate), 13,9% (3 Jahre), 19,8% (kleines Gefäß $< 3\text{mm}$ , Bypass $< 4\text{mm}$ , 3 Jahre), 11,5% (großes Gefäß $\geq 3,0\text{mm}$ , 3 Jahre) (Strdi. $81\mu\text{m}$ )			4,6% (6 Monate), 9,9% (3 Jahre), 10,7% (kleines Gefäß $< 3\text{mm}$ , Bypass $< 4\text{mm}$ , 3 Jahre), 9,5% (großes Gefäß $\geq 3\text{mm}$ , 3 Jahre)
COBAL-T-Registry [2], Registerstudie		9,1% (1 Jahr), 10,1% (Strdi. $81\mu\text{m}$ ), 12,3% (Strdi. 60, 80 und $120\mu\text{m}$ ), 1,5 Jahre	11,3% (1 Jahr), 11,9% (Strdi. $81\mu\text{m}$ ), 15,2% (Strdi. 60, 80 und $120\mu\text{m}$ ), 1,5 Jahre			
Coroflex Blue Register, Registerstudie [13]		5,5% (6 Monate, Strdi. $65\mu\text{m}$ )				
DES compared with thin-strut BMS for the reduction of restenosis, randomisierte Studie [109]	25,5%, 34,2% für kleine Gefäße ( $< 2,8\text{mm}$ ), 13,1% für größere Gefäßkaliber ( $\geq 2,8\text{mm}$ ) (Strdi. $80\mu\text{m}$ ), 6 Monate		18,8% (Strdi. $80\mu\text{m}$ ), 1 Jahr	8,3%, 7,0% für kleine Gefäße ( $< 2,8\text{mm}$ ), 10,0% für größere Gefäßkaliber ( $\geq 2,8\text{mm}$ ), 6 Monate		7,2%, 1 Jahr
DES.DE, Deutsches DES-Register [105]			14,9% (1 Jahr)			10,4%, 1 Jahr
In-Stent-Restenosis in Small Coronary Arteries, Registerstudie [17]	28,5% (Strdi. $< 100\mu\text{m}$ ), 36,6% (Strdi. $> 100\mu\text{m}$ ), 6 Monate					
ISAR-STEREO, randomisiert [76]	15,0% (Strdi. $50\mu\text{m}$ ), 25,8% (Strdi. $140\mu\text{m}$ ), 6 Monate		8,6% (Strdi. $50\mu\text{m}$ ), 13,8% (Strdi. $140\mu\text{m}$ ), 1 Jahr			
ISAR-STEREO2, randomisiert [108]	17,9% (Strdi. $50\mu\text{m}$ ), 31,4% (Strdi. $140\mu\text{m}$ ), 6 Monate		12,3% (Strdi. $50\mu\text{m}$ ), 21,9% (Strdi. $140\mu\text{m}$ ), 1 Jahr			

Studie	BMS			DES		
	Angiografische Restenose $\geq 50\%$	TLR	TVR	Angiografische, binäre Restenose	TLR	TVR
Multi-Link Vision Stent Registry [78]	15,7% (Strdi. 81µm, 6 Monate), Binäre Restenose (>50%)					
PASSION [88]		3,0% (1 Monat), 7,8% (1 Jahr), STEMI			2,3% (1 Monat), 5,3% (1 Jahr), STEMI	
RAVEL, randomisiert [131]	23,4% (Strdi. 140µm), 6 Monate			0% (6 Monate)		
RESEARCH- und T-SEARCH, Registerstudien [33, 62, 95, 138]			4,4% (1 Monat), 8,2% (10 Monate), 12,0% (3 Jahre); STEMI, De-Novo-Stenosen		1,1% (SES), 4,4% (PES), 1 Monat; 1,1% (SES), 5,9% (PES), 1 Jahr, STEMI, De-Novo-Stenosen	SES: 1,1% (1 Monat), 1,1% (10 Monate), 1 Jahr, 8,0% (3 Jahre), 10,9% (6 Jahre); PES: 5,1% (1 Monat), 6,6% (1 Jahr), 7,7% (3 Jahre), 8,6% (6 Jahre); STEMI, De-Novo-Stenosen
SIRIUS, randomisiert [100, 156, 157]	35,4% (8 Monate, Strdi. 140µm)	16,6% (9 Monate), 21,3% (2 Jahre), 24,2% (5 Jahre), Strdi. 140µm		3,2% (8 Monate)	3,9% (9 Monate), 5,8% (2 Jahre), 9,4% (5 Jahre)	

Tabelle 9: Vergleich der Rate von angiografischer Restenose, TLR und TVR zwischen verschiedenen Studien. Angabe der Restenose- und Revaskularisationsrate mit jeweiliger Follow-up-Zeit, sowie Besonderheiten der Studie oder Strebendicken bei BMS. BMS: Bare Metal Stent, DES: Drug Eluting Stent, TLR: Target Lesion Revascularisation, TVR: Target Vessel Revascularisation, Strdi.: Strebendicke; SES: Sirolimus eluting Stent; PES: Paclitaxel eluting Stent.

#### 4.1.2 Legierung von BMS als Restenose-Prädiktor

Neben dem Einfluss der Strebendicke untersuchte die Studie auch, ob die Legierung bei BMS ein Prädiktor für die Restenosehäufigkeit war. Es ist die erste Studie, die diese Fragestellung in einer Stichprobengröße von über 75000 BMS bearbeitet, mit einer Repräsentation der einzelnen Stentmodelle von mindestens 300. Bei den  $n=75448$  BMS wurde die Restenosewahrscheinlichkeit der Legierungen 316L-Edelstahl und L605-Kobalt-Chrom verglichen.

Betrachtet man die unadjustierte Restenoserate (Abb. 13, S. 53), erkennt man, dass Stents mit L605-Kobalt-Chrom-Legierung eine höhere Restenoserate aufwiesen als Stents mit der 316L-Edelstahl-Legierung. Man bedenke, dass Abb. 13 die „Rohdaten“ vor statistischem Ausgleich für Unterschiede in den Basisvariablen wiedergibt.

Die höhere unadjustierte Restenoserate der Kobalt-Chrom-Stents kann man auf folgende Weise erklären: Die höhere Dichte der L605-Kobalt-Chrom-Legierung im Vergleich zur 316L-Edelstahl-Legierung ermöglicht dünnere Stentstreben bei gleicher Radialkraft des Stents. Die dünneren Stentstreben erhöhen die Flexibilität des Stents, wodurch sie auch in komplizierten Stenosen besser platziert werden können. Die Kompliziertheit der Stenose könnte also hier ein vermengender Faktor, d.h. ein Confounder sein. Bei der statistischen Adjustierung für die Unterschiede der Basismerkmale wurde auch der Stenose-Typ nach AHA/ACC-Klassifikation ausgeglichen. Diese Störfaktoren, die die Restenoserate beeinflussen, ließen die L605-Kobalt-Chrom-Legierung in der unadjustierten Darstellung schlechter erscheinen. Dies spiegelt jedoch nicht die Realität wieder.

Nach Propensity-Score adjustierter Cox-Regressionsanalyse bestand zwischen den beiden Legierungen kein Unterschied für Restenose mehr: L605 vs. 316L, RR 1,009 (95% CI 0,926-1,100),  $p=0,833$  (s. Abb. 14, S. 54).

Wie ist das zu bewerten? Besteht tatsächlich kein Unterschied zwischen den beiden Legierungen bei Restenosen in BMS?

Es gibt noch immer die Möglichkeit unbekannter Confounder, die nicht berücksichtigt

wurden, und einen eventuell tatsächlich vorhandenen Unterschied verschleierte. Allerdings steht das adjustierte Ergebnis in Einklang mit anderen Studien, die das Restenoserisiko bei Stents mit diesen beiden Legierungen untersuchten.

Da in Brasilien 2011 noch keine DES zugelassen waren, hatte die Forschung an BMS einen besonderen Stellenwert. Deshalb untersuchten Abreu Filho, de et al. im Zeitraum von 2006 bis 2008 BMS mit den Legierungen Kobalt-Chrom und Edelstahl in einer randomisierten, monozentrischen Studie auf Unterschiede in angiografischer Restenose und Late Lumen Loss in Mehrgefäß-KHK [4]. Dabei wurden BMS der beiden Legierungen verglichen, die demselben Patienten implantiert wurden, z. T. auch in derselben Arterie. Nach sechs Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Late Lumen Loss und angiografischer Restenose zwischen den 284 Edelstahl-Stents und den 229 Kobalt-Chrom-Stents: Restenose trat in 32,3% der Kobalt-Chrom-Stents auf, in 33,2% der Edelstahl-Stents mit weniger als 100µm Strebendicke und in 35,1% der Edelstahl-Stents mit mehr als 100µm Strebendicke,  $p=0,89$ .

Koh et al. untersuchten in einer prospektiven Registerstudie zwischen 2002-2008 Unterschiede in der Rate an TVR nach BMS-Implantation bei akutem Myokardinfarkt in Bezug auf die beiden Legierungen Kobalt-Chrom ( $n=264$ ) und Edelstahl ( $n=766$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Legierungen bezüglich TVR nach sechs Monaten: TVR war bei Edelstahl-Stents 3,5% und bei Kobalt-Chrom-Stents 3,4%,  $p=0,93$  [85].

Sowohl akute als auch chronische plastische Deformation, die zu Late Lumen Loss beitragen kann, scheint zwischen Stents mit L605-Kobalt-Chrom- und 316L-Edelstahl-Legierung gleich zu sein [58, 87].

Dass das adjustierte Ergebnis dieser Registerstudie mit anderen Studien übereinstimmt, obwohl die unadjustierte Darstellung etwas anderes suggeriert, spricht für die Qualität der statistischen Auswertung der Untersuchung.

Zusammenfassend lässt sich hierzu sagen, dass zwischen den beiden Legierungen L605 und 316L bei BMS kein Unterschied im Restenoserisiko entdeckt wurde. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein. Es lässt sich also folgern, dass dieses Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit die Wirklichkeit widerspiegelt.

#### 4.1.3 Reduktion des Restenoserisikos durch DES

Die Daten des SCAARs beschreiben eine geringere Restenosewahrscheinlichkeit bei DES gegenüber BMS: Sowohl die unadjustierten als auch die adjustierten Ergebnisse weisen eindeutig ein geringeres Restenoserisiko für DES auf (s. Abb. 15, S. 55 und Abb. 16, S. 56).

Dieser Effekt wurde besonders deutlich nach Adjustierung für die Unterschiede der Basischarakteristika zwischen den DES-Patienten und den BMS-Patienten. Jedoch auch in den unadjustierten Daten war die niedrigere Restenoserate bei DES ersichtlich: Dies spricht dafür, dass selbst in Untergruppen, die ein höheres Restenoserisiko haben, die Restenoserate durch DES trotzdem gesenkt wurde im Vergleich zu BMS.

Patienten, die später eine Restenose bekamen, hatten als Index-Stent häufiger einen BMS: in 67,2% der Fälle. Patienten, die im Verlauf restenosefrei blieben, hatten öfter einen DES bekommen: Der Anteil der BMS lag hier bei 62,6% ( $p < 0,001$ ).

Desweiteren ist in dem adjustierten Diagramm (Abb. 16, S. 56) zu sehen, dass ca. 1,2 Jahre nach Stent-Implantation sowohl die BMS-, als auch die DES-Kurve abflachen und annähernd linear und parallel zueinander verlaufen. Das bedeutet, dass nach 1,2 Jahren in beiden Gruppen nur noch wenige neue Restenosen hinzukommen, die Inzidenz dann konstant ist und bei beiden Stent-Typen gleich. Die Restenoserisikoreduktion durch DES findet also ca. in den ersten 1,2 Jahren nach Implantation statt.

Eine Vielzahl von Studien, sowohl randomisierte als auch Registerstudien, demonstrierten bereits die Reduktion von TLR und TVR durch DES [50, 77, 100, 143, 144, 156, 157]. Dieser Effekt wird besonders deutlich in Analysen von Untergruppen, z.B. von Diabetikern, bei denen die Restenoserate durch DES noch stärker gesenkt wird als beim Gesamtkollektiv [50, 67]. In Zusammenhang mit Mortalität und Myokardinfarkt konnte kein Unterschied zwischen DES und BMS dokumentiert werden, wenn auch DES häufiger mit sehr späten Stent Thrombosen einhergehen [27, 50, 77, 144].

Die inzwischen historische RAVEL-Studie verglich den Sirolimus freisetzenden Cypher-Stent (Cordis Corp, Johnson & Johnson) mit dem gleichen Modell als BMS (Bx Velocity Stent) [131]. Serruys et al. ermittelten hier nach sechs Monaten eine Rate an binärer Restenose von 0% in der Cypher-Gruppe gegenüber 23,4% in der Bx Velocity-Gruppe. Diese Differenz der Restenoserate nach sechs Monaten spiegelt sich auch in den Diagrammen der kumulativen Restenosewahrscheinlichkeit der vorliegenden Studie des SCAARs wieder (s. Abb. 16, S. 56). Dass die BMS-Restenoserate nicht so hoch ist, wie in der RAVEL-Studie lässt sich dadurch erklären, dass sich seit 2002 die BMS weiterentwickelt haben und dass in RAVEL Kontrollangiografien entsprechend Studienprotokoll die Zahl der Restenosen gemessen an klinisch motivierten Reangiografien erhöhten. Der Bx Velocity-Edelstahl-Stent hat eine Strebendicke von 140µm, was extrem dick ist und im Vergleich zu moderneren BMS mit geringerer Strebendicke zu einer höheren Restenoserate führt [76, 108]. Moderne BMS, wie in der vorliegenden Studie implantiert, haben Strebendicken zwischen 65µm-100µm.

Die zweite randomisierte Studie, die den Sirolimus freisetzende Stent Cypher seinem BMS-Äquivalent Bx Velocity gegenüberstellte, die SIRIUS-Studie, beinhaltete kompliziertere Stenosen, mehr Diabetiker und kleinere Gefäße als die RAVEL-Studie [100] und war diese Basischarakteristika betreffend vergleichbar mit der vorliegenden SCAAR-Studie. Die Rate an binärer Restenose, d.h. von >50%, betrug hier 3,2% in der DES-Gruppe und 35% in der BMS-Gruppe ( $p<0,001$ ) nach acht Monaten. Die Nachuntersuchungen nach zwei und fünf Jahren Follow-up untersuchten zwar nicht die angiografische Restenose, legten aber eine bleibende Reduktion in TLR dar [156, 157].

Für den Paclitaxel-freisetzenden Taxus Stent (Boston Scientific) fiel die Reduktion der In-Stent-Restenose in der TAXUS-IV-Studie ähnlich aus: Nach neun Monaten betrug die Rate an binärer Restenose 5,5% in der DES-Gruppe gegenüber 24,4% in der BMS-Gruppe (RR 0,23; 95% CI 0,13-0,38;  $p<0,001$ ) [143].

Die Reduktion der Restenoserate durch DES war sowohl in der RAVEL-, SIRIUS- als auch in der TAXUS-IV-Studie erheblich.

Die DES-Restenoserate der vorliegenden SCAAR-Studie ist mit der Rate an angiografischer, binärer Restenose aus RAVEL- und SIRIUS-Studie vergleichbar, wenn auch hier nur eine Auswertung diesbezüglich nach sechs (RAVEL) bzw. acht Monaten (SIRIUS) erfolgte. Danach werteten diese Studien bezüglich Restenose nur noch ihr



klinisches Auftreten, d.h. der Bedarf an Revaskularisation (TLR und TVR) aus. Hier demonstrierten sie eine dauerhafte Reduktion durch DES über den Nachverfolungszeitraum von fünf Jahren.

Beim Vergleich von Restenoseraten der SCAAR-Studie und randomisierten Studien ist zu beachten, dass in der SCAAR-Studie Koronarangiografien klinisch motiviert waren, während randomisierte Studien Koronarangiografien zu fest vorgeschriebenen Kontrollintervallen vorsahen. Hierdurch wurde eine Restenose auch bei klinisch unauffälligen Patienten diagnostiziert, während diese beschwerdefreie Patientengruppe in den Restenosen des SCAARs nicht erfasst wurde.

Andere randomisierte Studien und Metaanalysen kamen ebenso zu dem Erkenntnis, dass DES die Rate an klinischer Restenose, gemessen an TLR und TVR, reduzieren [50, 77, 144].

Die Untersuchung des SCAARs von James et al. [67] identifizierte auch eine deutliche Risikoreduktion für Restenose durch DES: adjustiertes RR 0,43 für DES; 95% CI 0,36-0,52. Auf 100 Personenjahre kamen 4,7 Restenosen bei BMS und 3,0 Restenosen bei DES. Um eine Restenose pro Jahr zu verhindern, mussten 39 Patienten DES bekommen (Number needed to treat, NNT). Dieser Effekt wurde besonders deutlich in der Untergruppe von Diabetikern mit einer langen Stenose in einem kleinen Gefäß (Stentlänge  $\geq 20$ mm, Stentdurchmesser  $< 3$ mm): Hier war die NNT=10 (RR 0,26; 95% CI 0,11-0,59).

Die randomisierte Studie von Pache et al. verglich DES (Cypher, Cordis) mit BMS mit geringer Strebendicke (80 $\mu$ m) [109]. Neben der Senkung der Revaskularisationsrate durch DES war hier interessant, dass in der Untergruppe der Stenosen in größeren Gefäßkalibern ( $\geq 2,8$ mm) der Unterschied in angiografischer Restenose von  $\geq 50\%$  nach sechs Monaten zwischen der DES- und der BMS-Gruppe nicht signifikant war: 10,0% für DES und 13,1% für BMS ( $p=0,52$ ). Dies unterstreicht die wirksame Restenose-Reduktion durch DES in den Hochrisiko-Patienten gegenüber Niedrig- und Mittelerisiko-Stenosen, in denen auch BMS akzeptable Ergebnisse liefern.

In diesem Sinne bestätigt die vorliegende Studie die Reduktion von Restenosen durch DES gegenüber BMS. Dies ist zwar keine originäre Erkenntnis, kann aber auch als Qualitätskontrolle des methodischen Ansatzes und der statistischen Methoden

angesehen werden.

Der zeitliche Verlauf der Inzidenzen der In-Stent-Restenosen stimmte weitgehend mit dem früherer Studien überein: Die meisten Restenosen traten nach 3 Monaten auf, nach 6 Monaten und besonders nach 12 Monaten war die Inzidenz geringer und konstant [74, 79]. Dies wird durch die zu Beginn steil ansteigende Kurve der kumulativen Restenose-Wahrscheinlichkeit verdeutlicht, die dann abflacht und annähernd linear verläuft (s. Abb. 16, S. 56).

#### **4.1.4 Klinische Prädiktoren für die In-Stent-Restenosehäufigkeit**

Die Restenose-Wahrscheinlichkeit wird durch klinische Parameter beeinflusst, wie zuvor dargestellt wurde (s. Tabelle 3 und 4, S. 30 und 31). In mehreren randomisierten Studien, Beobachtungsstudien und Metaanalysen wurden klinische Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen beschrieben [23, 75, 80, 100, 114, 156, 157]. Diese bestätigen sich in den Daten des SCAARs.

Diabetes mellitus wird als wichtiger klinischer Risikofaktor für In-Stent-Restenosen in der vorliegenden Untersuchung bekräftigt: Während der Anteil der Patienten mit Insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) in der „Restenose-Gruppe“ 12,4% betrug, lag dieser Anteil in der Vergleichsgruppe, die keine Restenose bekam, bei 8,7% ( $p < 0,001$ ). Diese Beobachtung stimmt überein mit einer Vielzahl von randomisierten Studien und Beobachtungsstudien, die Diabetes mellitus als Risikofaktor für In-Stent-Restenosen identifizierten [23, 75, 80, 100, 114, 156, 157]. Ursachen für das erhöhte Restenoserisiko unter Diabetes mellitus könnten die erhöhte Blutviskosität sein und dem dadurch verursachten größeren Geschwindigkeitsgefälle [23, 75], die Beeinträchtigung der Blutgerinnung und die vermehrte Migration und Proliferation von Mediazysten, die bei Diabetikern festgestellt wurde [23].

Auch die anderen klinischen Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen [23, 75, 80, 114] werden durch die Daten des SCAARs erhärtet: Mehrgefäß-Erkrankung, bzw.

Implantation zusätzlicher Stents (1,09; 95% CI 1,07-1,11;  $p<0,001$ ), Beteiligung des Hauptstamms der linken Koronararterie, restenotische Stenose (RR 1,84; 95% CI 1,68-2,00;  $p<0,001$ ), Stenosen vom Typ B2 und C nach AHA/ACC-Klassifikation (RR 1,16; 95% CI 1,11-1,22;  $p<0,001$ ), Stenten eines koronararteriellen Bypasses, sowie kleinere Gefäße (pro mm größerer Stent-Durchmesser sinkt das Risiko, RR 0,56; 95% CI 0,53-0,59;  $p<0,001$ ) und längere Stenosen (pro mm längerer Stent steigt das Risiko, RR 1,02; 95% CI 1,01-1,02;  $p<0,001$ ). Ebenso gelten eine frühere Koronarintervention oder Bypass-Operation, sowie ein vergangender Myokardinfarkt für Risikofaktoren für Restenosen, was sich auch in den Daten des SCAARs signifikant widerspiegelt (s. Tabelle 5, S. 49).

Stents in Bifurkationsstenosen besaßen in dieser SCAAR-Studie ein signifikant erhöhtes Restenoserisiko (RR 1,15; 95% CI 1,07-1,25;  $p<0,001$ ). Cai et al. stellten ein 3,8 Mal erhöhtes Restenoserisiko für Bifurkationsstenosen fest [23].

Stent-Implantationen in chronischen Kompletverschlussen (CTO) gingen zwar mit einem leicht erhöhtem Restenoserisiko einher, das jedoch nicht signifikant war: RR 1,09; 95% CI 0,49-2,45;  $p=0,83$ .

Bei der Betrachtung der Basisvariablen zum Patientenhintergrund fällt auf, dass der Anteil der Raucher in der Restenose-Gruppe geringer war als in der Patientengruppe, die keine Restenose bekamen (s. Tabelle 5, S. 49): Der Anteil der Raucher in der Restenose-Gruppe betrug 16,6% gegenüber 19,3% in der Keine-Restenose-Gruppe ( $p<0,001$ ).

Diese Beobachtung stimmt überein mit Ergebnissen anderer Studien, die darlegen, dass Raucher seltener In-Stent-Restenosen bekommen als Nichtraucher. Dies wird dadurch erklärt, dass Raucher einen höheren exogenen CO-Blutspiegel haben, was antiproliferativ und antiinflammatorisch wirkt und dadurch die Restenose-Wahrscheinlichkeit reduziert [32, 55, 152]. CO hemmt die Proliferation von glatten Muskelzellen und die Aktivierung von Leukozyten [32, 55, 152].

Weiterhin kann eine genetische Prädisposition zu dem Phänomen beitragen, dass Raucher weniger Restenosen bekommen. Die Hämoxigenase 1 (HO-1) ist eine induzierbare Isoform der Hämoxigenase, die Häm zu Biliverdin abbaut und dabei freies Eisen und CO freisetzt [55]. Bei oxidativem Stress oder auch bei einer PTCA [152]

wird die HO-1 bereitgestellt, möglicherweise als physiologische Reaktion, den Zellschaden zu limitieren [55]. So enthalten atherosklerotische Plaques höhere Konzentrationen an HO-1. Liegt ein Polymorphismus des HO-1-Gen-Promotors vor, ist die Hochregulierbarkeit des Enzyms eingeschränkt, sodass weniger CO freigesetzt wird. Dies betrifft allerdings nur Nichtraucher, da Raucher einen exogen höheren CO-Blutspiegel haben, und die Reduktion durch weniger HO-1-Aktivität nicht so stark ins Gewicht fällt. Gulesserian et al. zeigten, dass ein HO-1-Gen-Promotor-Polymorphismus mit >29 Repeats ein unabhängiger Prädiktor für Restenose ist: OR 1,9; 95% CI 1,0-3,4;  $p=0,04$ . In der Untergruppe der Nichtraucher war das Risiko höher (OR 3,4; 95% CI 1,2-9,1;  $p=0,017$ ) als bei Rauchern (OR 2,0; 95% CI 0,7-5,2;  $p=0,18$ ) [55]. Sowohl HO-1 [55], als auch endogenes CO [152] werden als protektive Faktoren bei KHK gesehen, die die Proliferation glatter Muskelzellen hemmen.

In diesem Zusammenhang bekräftigt das Ergebnis der SCAAR-Daten, dass Raucher weniger In-Stent-Restenosen bekommen als Nichtraucher, andere Studienbefunde zu diesem Thema.

Dass die Indikationsstellung für die Stent-Implantation häufiger ein ST-Hebungs-Infarkt (STEMI) war, wenn die Patienten später keine Restenose bekamen (21,7% vs. 25,3%,  $p<0,001$ ), lässt sich dadurch erklären, dass hier das nachgeschaltete Myokard häufiger schon irreversibel geschädigt war und nach der Stent-Implantation zu Narbengewebe umgebaut wurde. Eine erneute Ischämie durch eine In-Stent-Restenose machte sich in diesem Fall nicht durch die typische Angina pectoris Symptomatik bemerkbar, sodass die Restenosen asymptomatisch blieben und so eine klinisch indizierte Kontrollangiografie möglicherweise ausblieb.

Im Gegensatz dazu war die Indikation häufiger stabile und instabile KHK bei Patienten, die später eine Restenose bekamen: 26,5% vs. 24,9% ( $p<0,001$ ) und 50,4% vs. 47,8% ( $p<0,001$ ). Hier ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass das nachgeschaltete Muskelgewebe noch vital war, bei einer erneuten Restenose symptomatisch wurde, und der Patient folglich eine klinisch indizierte Kontrollangiografie bekam.

Zusätzlich tragen weitere Faktoren zu dieser Beobachtung bei: STEMI-Patienten haben häufiger eine infarktverursachende Arterie, die einen größeren Durchmesser hat. Ein größerer Gefäßdurchmesser geht bekanntlich auch mit einer geringeren Restenoserate

einher [75, 79, 114].

Von der Medikation unterscheidet sich nur die vorherige Warfarin-Therapie zwischen den beiden Gruppen signifikant: 2,6% der Patienten, die später eine Restenose bekamen, wurden vor der Stent-Implantation mit Warfarin behandelt gegenüber 2,1% von denen, die später keine Restenose bekamen ( $p=0,001$ ). Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei Warfarin-Therapie eher ein BMS anstatt eines DES gewählt wurde, um die Zeit der Triple-Therapie (duale Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation mit Cumarin) möglichst kurz zu halten, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. BMS führten häufiger zu einer In-Stent-Restenose, wie oben dargelegt wurde.

Die Restenoserate der Stent-Implantationen der einzelnen Jahre ist weitgehend konstant (s. Tabelle 5, S. 49). Der niedrigere Anteil der Restenosen von Stents, die 2010 implantiert wurden, ist darauf zurückzuführen, dass nur vier Monate des Jahres 2010 in die Auswertung mit eingingen, sowie hierfür auch das Follow-up am kürzesten ist. Aus demselben Grund zeigt das Jahr 2005 einen etwas geringeren Prozentsatz der Restenosen, da vom Jahr 2005 nur acht Monate in die Auswertung mit eingingen.

Insgesamt geben die Ergebnisse dieser Studie des SCAARs Anlass, die Hypothesen zu materialtechnischen Einflussfaktoren von BMS auf In-Stent-Restenosen durch randomisierte Studien zu bestätigen. Es macht Sinn, einzelne BMS-Modelle auf ihre Effektivität hin zu überprüfen und direkt miteinander zu vergleichen.

## 4.2 *Limitationen*

### 4.2.1 **Einschränkungen des Studientyps**

Es wurden Daten des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers (SCAAR) ausgewertet, d.h. es handelt sich um eine Registerstudie, mit retrospektiver Ausrichtung. Es müssen daher die Einschränkungen des nicht-randomisierten, retrospektiven Studiendesigns berücksichtigt werden.

Bei der Aufarbeitung von Registerdaten kann keine Kausalität hergeleitet werden, sondern es können Zusammenhänge beobachtet und Hypothesen generiert werden, die als Grundlage für randomisierte Studien dienen können. Registerstudien können randomisierte Studien nicht ersetzen. Andererseits sind randomisierte Studien mit ihren strikten Ein- und Ausschlusskriterien und nicht selten hohen Raten an nicht randomisierten Patienten beschränkt aussagekräftig bezüglich klinischer Alltagsarbeit. Das SCAAR ist z.B. im Bereich der Thrombusaspiration bei akutem Herzinfarkt den Weg von der Registerstudie zur randomisierten Studie gegangen. Während die randomisierte TAPAS-Studie positive Resultate für diese Therapie gezeigt hatte [145], konnte SCAAR diese in ihrem Datenmaterial nicht nachweisen. Es zeigte sich im Gegenteil ein negativer Effekt der Thrombaspiration auf das Überleben dieser Patienten [45]. Dieses Ergebnis führte dann zu der TASTE-Studie [46], deren Ergebnisse auf der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie im August 2013 in Amsterdam vorgestellt werden. In der TASTE-Studie wurden Patienten mit STEMI randomisiert zugeteilt zur Therapie mit Thrombusaspiration und PCI oder alleiniger, konventioneller PCI [46, 69, 70].

Ein wesentlicher Nachteil von Beobachtungsstudien ist, dass zwar für bekannte Unterschiede statistisch korrigiert werden kann, nicht aber für unbekannte, d. h. nicht registrierte Einflussfaktoren [158]<sup>22</sup>. Da keine Randomisation stattfindet, können diese unbekannten Confounder das Ergebnis beeinflussen. Mit statistischen Techniken können nur solche Einflussfaktoren ausgeglichen werden, die bekannt sind und im

---

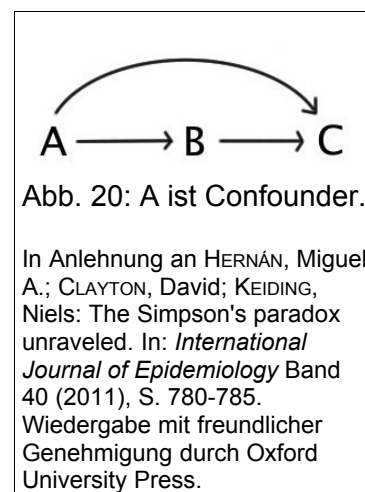
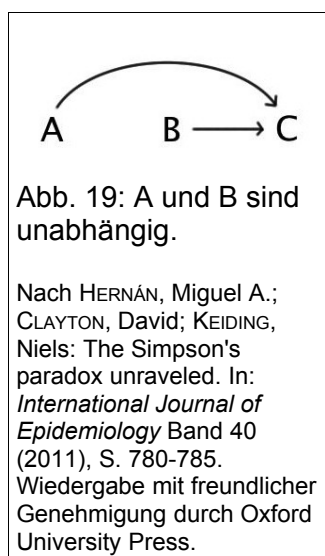
<sup>22</sup> Weiß 2010, „Basiswissen Medizinische Statistik“, 5. Aufl., S. 243, S. 270

SCAAR erfasst werden. So werden z. B. keine Informationen darüber gesammelt, ob vor der schlussendlichen Stent-Implantation ein anderer Stent ausprobiert wurde, dessen Implantation gescheitert ist. Würde dies aufgezeichnet, könnte der erste, nicht erfolgreiche Stent nach dem Intention-to-treat-Prinzip mit in die Auswertung eingehen, um diese nicht zu verzerren.

Nur randomisierte Studien gleichen auch unbekannte Confounder aus, sie haben ein höheres Evidenzlevel als Registerstudien. Deshalb fordern die Ergebnisse des SCAARs immer eine Validierung durch randomisierte, kontrollierte Studien. Letztendlich kann eine Registerstudie nur neue Hypothesen generieren.

Wie bei der Auswertung von Registerdaten ein Effekt scheinbar aufgehoben oder sogar in das Gegenteil verwandelt werden kann, zeigt das Simpson'sche Paradoxon [60, 125<sup>23</sup>, 136]. Simpson stellte 1951 dar, wie eine statistische Auswertung, die zugrundeliegende Kausalitäten nicht beachtet, scheinbar ein gegensätzliches Ergebnis liefert [60, 136].

Nach Hernán et al. geht es dabei darum, dass eine Zielvariable C durch zwei Variablen A und B beeinflusst wird. Jetzt gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder A und B sind unabhängig voneinander (siehe Abb. 19), oder sie stehen in Zusammenhang, d. h. A beeinflusst neben C auch B (siehe Abb. 20), A ist also hier ein Confounder (aus dem



Englischen „to confound sth.“: etwas durcheinander bringen).

<sup>23</sup> Schumacher 2007, „Methodik klinischer Studien“, 2. Aufl., S. 11 ff.

Je nachdem, ob A und B unabhängig voneinander sind, oder sich auch gegenseitig beeinflussen, wird die Wahrscheinlichkeit für die Zielvariable C unterschiedlich berechnet. Stehen A und B in Zusammenhang, d. h. sie sind nicht unabhängig voneinander bzw. bedingen sich, darf A bei der Beurteilung der Wirkung von B auf C nicht außer Acht gelassen werden (siehe dazu Abb. 20). A ist dann ein Confounder. Wird der Confounder A nicht in die Bewertung mit einbezogen, erscheint die Wirkung von B auf C anders, als sie wirklich ist: Entweder sie wird aufgehoben, es sieht also so aus, als ob keine Wirkung existieren würde. Dies passiert, wenn A und B jeweils gegensätzliche Wirkungen auf C haben und sich in ihrem Betrag genau aufheben. Haben sie gegensätzliche Wirkungen, A aber stärker als B, und A wird außer Acht gelassen, erscheint die Wirkung von B auf C sogar gegensätzlich als sie tatsächlich ist.

Schließlich kann es auch sein, dass A und B die Zielvariable C in gleicher Richtung beeinflussen, und bei Nichtbeachtung von A die Wirkung von B viel stärker erscheint als sie in Wirklichkeit ist.

Bei der Auswertung von Registerdaten ist es also wichtig, die zugrundeliegenden Mechanismen und Kausalitäten genau zu kennen und zu beachten. Es geht darum, die statistischen Methoden im richtigen Kontext anzuwenden, d. h. bestehende Zusammenhänge nicht auseinander zu reißen [60]. Für sich bedingende Variablen müssen bedingte Wahrscheinlichkeiten berechnet werden. Es müssen möglichst alle Einflussvariablen erkannt und aufgezeichnet werden. Nur so ist es möglich, die Confounder bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Durch Regression kann der Effekt von Regressoren, also Einflussvariablen, aus dem Ergebnis herausgerechnet werden. Dies macht sich in der Varianz bemerkbar, die dadurch kleiner wird. Wären theoretisch alle Einflussvariablen auf eine Zielgröße bekannt und würden in die Regression einbezogen werden, wäre die Varianz Null. Dies ist allerdings nicht möglich, da es immer unbekannte Confounder gibt, oder welche, die nicht aufgezeichnet werden, und somit rechnerisch nicht berücksichtigt werden können. Registerstudien können deshalb nur unter diesem Vorbehalt interpretiert werden. Macht



eine Registerstudie auf mögliche Zusammenhänge aufmerksam, so müssen diese in einer nächsten Studie unter Randomisation möglicher Confounder validiert werden. Insofern müssen die Ergebnisse dieser Studie mit Bedacht interpretiert werden.

Da Kontroll-Koronarangiografien im Langzeit-Follow-up aufgrund von klinischer Indikation und nicht routinemäßig durchgeführt wurden, werden asymptotische Restenosen nicht erfasst. Die „Keine-Restenose-Gruppe“ (n=111889) beinhaltet demnach die asymptotischen Restenosen. Die wirkliche Restenoserate wird also unterschätzt, da nur auf Beschwerden hin angiografiert wird. Dieser systematische Fehler erklärt die niedrigere Rate an angiografischer Restenose im Vergleich zu randomisierten Studien, deren Endpunkt angiografische Restenose ist [76, 100, 108, 109, 131], sowie Registerstudien, die routinemäßig eine Kontrollangiografie vorsehen (s. Tabelle 9, S. 67 f.) [17, 29, 78]. So berichtet z. B. die Studie von Cassese et al. [29] mit regulärer Follow-up-Angiografie nach 6-8 Monaten über eine Restenose-Rate von 26,4%.

Da die Kontrollangiografien nur nach klinischer Indikation durchgeführt wurden und nicht standardmäßig vorgesehen waren, gibt die vorliegende Studie nicht die Rate der tatsächlichen Restenosen wieder, sondern lediglich die Rate der Patienten, die nach einer In-Stent-Restenose klinisch auffällig wurden. Es lässt sich keine Aussage treffen über den klinischen Vorteil einzelner Vergleichsgruppen bezüglich Restenose und Revaskularisationsrate [27]. Das SCAAR berichtet nicht über TLR und TVR.

Andererseits spiegelt dies die alltägliche Praxis wieder. Von 119949 implantierten Stents entwickelten 8060 eine Restenose, das ist ein Anteil von 6,7% bezogen auf die mittlere Follow-up-Zeit von  $1080 \pm 523$  Tagen.

Patienten, die nach Stent-Implantation während der Nachbeobachtungszeit verstarben, haben eine kürzere Nachbeobachtungszeit. Durchschnittlich verstarben 5,5% der gestenteten Patienten pro Jahr [69]. In Bezug auf die Hauptfragestellung, inwieweit materialtechnische Stent-Faktoren die Restenose-Wahrscheinlichkeit beeinflussen, hat sich sowohl in der vorliegenden Studie, als auch in der Literatur gezeigt, dass sich die Mortalität durch die Stent-Strebendicke [76, 108, 131] und Legierung [2, 78, 85]) nicht

änderte.

Ein statistisches Problem dieser Studie entsteht dadurch, dass manche Patienten mehrere Stents bekommen haben und jeder Stent einzeln im Follow-up nachbeobachtet wird. Durch die größere Anzahl an implantierten Stents ist bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie eine symptomatische Restenose bekommen und reangiografiert werden. Hierdurch können auch klinisch unbedeutsame Restenosen der anderen Stents entdeckt werden. Das Restenose-Risiko dieser Patienten ist daher höher. Die Frage der Datenhandhabung dieser Patienten im SCAAR ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Möglichkeit wäre, nur einen Stent pro Patienten zu untersuchen.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist, dass Stenosen und In-Stent-Restenosen nur semiquantitativ über visuelle Einschätzung während der Koronarangiografie beurteilt wurden und nicht mittels quantitativer Koronarangiografie (QCA).

Als weitere Einschränkung kann angeführt werden, dass intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und eine FFR-Messung nur untersucherabhängig verwendet wurden und nicht systematisch in die Beurteilung der Restenosen mit einfließen. Die Rate der Zuhilfenahme dieser beiden diagnostischen Techniken lag z. B. im Jahr 2011 in Schweden bei durchschnittlich 20% mit großer Varianz zwischen den einzelnen Krankenhäusern (von 50% bis zu weniger als 5%). Durch IVUS kann die Kalzifizierung der Stenosen näher charakterisiert werden, als auch die Restenose feiner beurteilt werden [75, 93].

Die Qualität der gesammelten Daten des SCAARs wird seit 2001 überprüft. Seitdem werden jährlich in jedem teilnehmenden Zentrum stichprobenartig 50 eingegebene Variablen an 20 zufällig ausgewählten Koronarinterventionen mit der Krankenhausakte des Patienten verglichen. Dabei liegt die Übereinstimmung bei über 95% [66].

Das SCAAR bietet als nationales Register die Möglichkeit, alte sowie neue Therapien in der interventionellen Kardiologie im klinischen Alltag miteinander zu vergleichen.

Diese Studie untersucht die Restenoserate von intrakoronaren Stents während eines langen Studienzeitraums in einer großen Kohorte von unselektierten, fortlaufenden Patienten. Die Nachbeobachtungszeit von bis zu fünf Jahren und fünf Monaten ist länger als in den meisten anderen Studien, die Restenoseraten evaluieren (s. Tabelle 9, S. 67 f.). Die Kohorte besteht aus allen Patienten, die in Schweden einen intrakoronaren Stent implantiert bekamen. Dieses Register ist damit nicht zu vergleichen mit den zahlreichen industrieinitiierten Registern, in denen zumeist eine unvollständige Registrierung erfolgt, ohne dass klare Kriterien für den Ein- oder Ausschluss bekannt wären. Ebenso beruht das Follow-up nicht lediglich aus Telefongesprächen oder möglichen Reangiografien, die im einschließenden Krankenhaus durchgeführt werden, sondern auf einem landesweiten Register, das 100% der invasiven Maßnahmen umfasst. Ebenso gibt das Bevölkerungsregister sichere Auskunft über das Schicksal aller eingeschlossenen schwedischen Patienten. Nur im Fall einer eventuell im Ausland durchgeführten Reangiografie kann der Patient einer Registrierung entgehen. Dies gilt für schwedische und ausländische primär registrierte Patienten.

Wie oben dargelegt, beinhaltet die Studienpopulation eine Vielzahl an sogenannten „Off-Label“-Indikationen. Während die Indikation und die Stenosenlokalisierung oft nicht standardmäßigen Empfehlungen der FDA entsprechen, liegen die durchschnittlichen Stentmaße weitgehend innerhalb der Anwendungskriterien der FDA. Die Implantation von Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents ist von der FDA nur für fokale De-Novo-Koronarstenosen zugelassen. Die Stenose sollte  $\leq 30\text{mm}$  lang sein für Sirolimus-freisetzende Stents und  $< 28\text{mm}$  für Paclitaxel-freisetzende Stents [97, 113, 143]. Die Länge der verwendeten Stents im Studienzeitraum in Schweden beträgt durchschnittlich  $17,49\text{mm}$  mit einer Standardabweichung von  $6,22\text{mm}$ . Der Großteil der Stent-Längen liegt also innerhalb des „On-Label“-Gebrauchs, wenn auch die Stent-Länge nicht gleichzusetzen ist mit der Stenosenlänge. Für den Referenzdurchmesser der Gefäße gibt die FDA für Sirolimus-freisetzende Stents  $\geq 2,5$  bis  $\leq 3,5\text{mm}$ , sowie für Paclitaxel-freisetzende Stents  $> 2,5\text{mm}$  bis  $< 3,75\text{mm}$  an [97, 113, 143]. Die in der vorliegenden Studie implantierten Stents haben einen durchschnittlichen Durchmesser von  $3,05\text{mm}$  (SD  $0,52$ ). Die Mehrheit der Stent-Durchmesser liegt also innerhalb dieses Bereichs. Für den Vergleich von „Off-Label“- und „On-Label“-

Gebrauch werden für BMS meist ähnliche Kriterien zu Grunde gelegt wie die obigen für DES.

Im Gegensatz zu randomisierten Studien, die Zulassungskriterien für die Patienten haben, wertet diese Registerstudie alle Stent-Implantationen in ganz Schweden aus. Die Ergebnisse spiegeln die alltägliche Praxis Schwedens wieder, mit der dortigen Mischung an „Off-Label“- und „On-Label“-Stent-Implantationen. Für das SCAAR wird von einem Anteil an „Off-Label“-Gebrauch für DES und BMS von 49% zwischen 2003 und 2005 berichtet [27].

Die SCAAR-Studien sind multizentrisch: Es nehmen alle 30 Herz-Zentren Schwedens an der Datenerhebung teil, die Daten stammen also aus allen Kliniken unabhängig von ihrer Größe und Struktur. Die Patientenstichprobe ist dadurch heterogener und Ergebnisse lassen sich eher auf die Grundgesamtheit verallgemeinern [158]<sup>24</sup>, d.h. die externe Validität ist hoch.

Ein weiterer Vorteil des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers ist, dass es unabhängig von finanzieller Unterstützung seitens industrieller oder pharmakologischer Konzerne ist [92].

#### **4.2.2 Denkbare unbekannte Confounder**

Als möglicher Confounder, der im SCAAR nicht aufgezeichnet wird, kommt die sportliche Betätigung der Patienten nach der Stent-Implantation in Frage. Nach einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration senkt eine bewegungsorientierte Rehabilitationstherapie nach akutem Koronarsyndrom, nach Bypass-Operation oder PCI und für Patienten mit angiografisch diagnostizierter KHK sowohl die Gesamt- und kardiale Mortalität, als auch die Hospitalisierungsrate und erhöht die Lebensqualität [59]. In dieser Analyse von 47 randomisierten Studien ergibt sich zwar keine Senkung der Revaskularisierungsrate, jedoch ist durch die positive

---

<sup>24</sup> Weiß 2010, „Basiswissen Medizinische Statistik“, 5. Aufl., S. 247

Beeinflussung der Grunderkrankung nicht auszuschließen, dass eine bewegungsorientierte Rehabilitationstherapie als Confounder auf die Restenoserate wirkt.

Auch wird im SCAAR die linksventrikuläre Pumpfunktion nicht aufgezeichnet [27], sowie das Vorliegen von Vorhofflimmern.

Ein weiterer Nachteil der SCAAR-Studie ist, dass die Bestimmung der FFR nicht standardmäßig, sondern untersucherabhängig durchgeführt wird. Da eine FFR von  $\leq 0,80$  aber Bestandteil der Definition von Restenose in dieser Studie ist (s. S. 40), könnte diese nicht standardmäßige Feststellung der FFR während Kontroll-Koronarangiografien zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Restenosehäufigkeit beitragen.

Außerdem ist unbekannt, wie lange nach der Index-Stent-Implantation die duale Thrombozytenaggregationshemmung eingenommen wurde [27]. Es hat sich herausgestellt, dass dies entscheidenden Einfluss auf das Endergebnis der Stent-Implantation, bzw. auf die Rate an Stent-Thrombosen und Rehospitalisierungen, sowie die Mortalität hat [27, 38, 61, 141]. Andererseits spiegeln selbst diese möglicherweise unterschiedlichen Zeiten der Medikamenteneinnahme die alltägliche Praxis wieder.

Ein weiterer unbekannter Confounder ist die Feststellung der Todesursache. Es ist denkbar, dass ein Patient an einer Stent-Thrombose stirbt, die durch eine In-Stent-Restenose verursacht ist, ohne dass diese zuvor in einer Kontroll-Koronarangiografie diagnostiziert wurde. In diesem Fall ist der entsprechende Stent fälschlicherweise nicht der „Restenose-Gruppe“ zugeordnet worden. Dies könnte ein weiterer Grund für die Unterschätzung der tatsächlichen Restenose-Rate sein. Da die Mortalität aber nicht von der Stent-Strebendicke [76, 108] oder Stent-Legierung beeinflusst wird, ist anzunehmen, dass die unzureichend genaue Bestimmung der Todesursache kein systematischer Fehler in Bezug auf die Auswertung der Fragestellung ist. Die Mortalität beträgt 5,5% pro Jahr [69].

## 5 **Schlusswort**

Im Jahr 2014, 37 Jahre nach der ersten koronaren Ballonangioplastie und 27 Jahre nach der ersten Stent-Implantation in ein Herzkranzgefäß, kann man auf eine schnelle und positive Weiterentwicklung im Bereich der Revaskularisation der Herzkranzgefäße zurückblicken. Die Techniken und revaskularisierenden Behandlungsstrategien sind einer ständigen Fortentwicklung unterworfen, wie man in einem Rückblick über die letzten Jahre leicht feststellen kann. Neue Therapiemöglichkeiten bieten Chancen und Risiken. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wichtig, um für jeden Patienten den richtigen Weg zu finden.

Es besteht noch viel Forschungsbedarf: Die Hypothesen, die durch Registerstudien wie diese generiert werden, müssen durch prospektive, randomisierte Studien überprüft werden. Ebenso haben die verschiedenen kardiologischen Register ihre Bedeutung in der Datensammlung über Effektivität und Komplikationen gängiger Therapien in der klinischen Praxis.

## Summary

In spite of improvements in interventional cardiology and in used devices, in-stent-restenosis remains a major problem.

The Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) has been used to evaluate the probability of restenosis depending in stent material factors such as strut thickness and metal alloy 316L stainless steel and L605 cobalt chromium in BMS. Furthermore, DES were compared with BMS in restenosis rates and clinical factors were analysed in order to adjust for differences in baseline characteristics.

Of the n=120441 stents implanted during the study period from 01-05-2005 until 06-04-2010 n=492 were excluded because of incomplete data. Follow-up ended on 06-10-2010 with a mean follow-up of 1080 days  $\pm$ 523. Of the n=119494 analysed stents n=75448 were BMS and n=44501 were DES. Data on the procedure including baseline characteristics such as patient history, clinical factors, stent and lesion characteristics were collected using a web interface. All data was administered in the Uppsala Research Center and merged with other national registries regarding e. g. death and discharge diagnosis. Primary endpoint was binary in-stent-restenosis, i. e. stenosis  $>50\%$  in any control coronary angiography or fractional flow reserve  $\leq 0,80$ . Differences in baseline characteristics between the groups was adjusted by propensity score. Relative risks were estimated with the cox regression model. Propensity score and the groups „restenosis“ and „no restenosis“ were entered as covariates. To calculate cumulative event rates the Kaplan Meier method was used.

Concerning strut thickness of used BMS (65-100 $\mu$ m) a slight but significant risk reduction for restenosis was observed for thicker struts: RR 0,995 for thicker struts; 95% CI 0,995-0,999; p=0,017. Metal alloy of BMS did not affect restenosis probability: RR 1,009; 95% CI 0,926-1,100; p=0,9.

In the interpretation of these results the non-randomized, retrospective study design has to be kept in mind.

Summing it up, in modern BMS thinner struts do not necessarily reduce the risk of restenosis. The metal alloy of BMS does not influence the restenosis probability. However, these results need to be validated by randomized trials.

## **Zusammenfassung**

Trotz der Weiterentwicklung der interventionellen Kardiologie und der verwendeten Stents bleibt die In-Stent-Restenose ein bedeutendes Problem.

Diese Studie des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers (SCAAR) untersucht den Einfluss materialtechnischer Stentfaktoren auf die Restenosewahrscheinlichkeit intrakoronarer Stents. Es wurde der Einfluss der Strebendicke und der Legierungen 316L-Edelstahl und L605-Kobalt-Chrom bei BMS evaluiert, DES- und BMS-Restenoseraten verglichen, sowie klinische Parameter ausgewertet, die als Confounder in die statistische Berechnung eingingen.

Ausgewertet wurden n=119949 Stent-Implantationen des Zeitraums 01.05.2005-06.04.2010, davon sind n=75448 BMS und n=44501 DES. Die Nachbeobachtung (Follow-up) endete am 06.10.2010, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1080 ( $\pm 523$ ) Tagen.

Das SCAAR wurde mit anderen Registern, wie dem Todesursachenregister und dem nationalen Patientenregister, zusammengeführt, sodass das Follow-up vollständig ist zu Tod, Revaskularisierungen in Schweden und der Diagnosestellung von Myokardinfarkt. Zielvariable war das Auftreten von binärer Restenose (Stenose von  $>50\%$ ) bei einer klinisch indizierten Kontrollkoronarangiografie oder eine fraktionelle Flussreserve von  $\leq 0,80$ . Um Unterschiede der Basischarakteristika der beiden Gruppen auszugleichen, wurde der Propensity Score verwendet. Adjustierte relative Risiken wurden mit dem Cox-Regressionsmodell geschätzt, in das der Propensity Score, sowie die Gruppen „Restenose“ und „Keine Restenose“ als Kovariablen eingingen. Bei den verwendeten BMS mit Strebendicken zwischen 65-100 $\mu\text{m}$  ergab sich ein leichtes, aber signifikant niedrigeres Restenoserisiko für dickere Stentstreben: RR 0,995 für dickere Streben; 95% CI 0,995-0,999;  $p=0,017$ . Die Legierung von BMS wirkte sich nicht auf das Restenoserisiko aus: RR 1,009; 95% CI 0,926-1,100;  $p=0,9$ .

Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen Einschränkungen des nicht-randomisierten, retrospektiven Studiendesigns bedacht werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei modernen BMS dünnere Streben nicht unbedingt eine Reduktion der Restenosewahrscheinlichkeit erzielen. Die Legierung wirkt sich bei BMS nicht auf die Restenosewahrscheinlichkeit aus. Es bedarf randomisierter Studien, um diese Ergebnisse zu bestätigen.



## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACB	Aorto-Coronarer Bypass
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
BMS	Bare metal stent, Stent aus purem Metall
CAB	Coronary artery bypass, Koronararterieller Bypass
CABG	Coronary artery bypass grafting, Koronararterielle Bypass-Operation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
CTO	Chronic Total Occlusion, chronischer Kompletverschluss
DEB	Drug eluting balloon, medikamentenfreisetzender Ballon
DES	Drug eluting stent, medikamentenfreisetzender Stent
d. h.	das heißt
e. g.	exempli gratia, for example, zum Beispiel
EKG	Elektrokardiogramm
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDA	U. S. Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde der USA
HO-1	Hämoxygenase 1
ICD	International Classification of Diseases
IDDM	Insulin dependent Diabetes mellitus, Insulin abhängiger Diabetes mellitus
i. e.	id est, that is, das heißt
ISR	In-Stent-Restenose(n)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descendent (Ramus interventricularis anterior)

lat.	lateinisch
LCA	Left coronary artery, Linke Koronararterie
LM	Left main, Hauptstamm der linken Koronararterie
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular event
MACE	Major adverse cardiac event
mind.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomografie
NNT	Number needed to treat
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OR	Odd's Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
PDA	Posterior descendent artery (R. interventricularis posterior)
PDGF	Platelet derived growth factor
pers.	persönlich, -e
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
R.	Ramus
RCA	Right coronary artery, Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus, linke Koronararterie
RD	Ramus diagonalis
RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions
RIVA	Ramus interventricularis anterior (Left anterior descendent)
RI(V)P	Ramus interventricularis posterior (Posterior descendent artery)
Rms	Ramus marginalis sinister
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
RPLS	Ramus posterolateralis sinister
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry, Schwedisches Koronarangiografie- und Angioplastie-Register

SD	Standard deviation, Standardabweichung
SEPHIA	Registry on Secondary Prevention in Cardiac Intensive Care
sog.	sogenannt, -e, -er, -es, -en
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction, ST-Hebungs-Infarkt
ST	Stent thrombosis, Stent Thrombose
SWEDHEART	Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies
Tab.	Tabelle
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction, eine amerikanische akademische Forschungsorganisation
TLR	Target Lesion Revascularization, Index-Stenosen-Revaskularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation, Index-Gefäß-Revaskularisation
z. B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Atherosklerose einer A. carotis externa des Schweins.....3  
Aus WELSCH, Ulrich (Hrsg.): *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie*. 1. Aufl. München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2003. - ISBN 3-437-42420-3, S. 218. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Abb. 2:** Zusammenhang zwischen Verminderung des Durchmessers und des Querschnitts bei konzentrischen Stenosen.....7  
Selbst erstellt in Anlehnung an LAPP, Harald: *Koronare Herzerkrankung*. In: LAPP, Harald; KRAKAU, Ingo: *Das Herzkatheterbuch*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010. - ISBN 978-3-13-112413-5, S. 193
- Abb. 3:** Segmente der Koronararterien nach der AHA.....8  
Aus BONZEL, Tassilo; HAMM, Christian W.: *Leitfaden Herzkatheter*. Deutschland: Steinkopff Verlag, 2009. - ISBN 978-3-7985-1880-3,  
nach AUSTEN, W.G.; EDWARDS, J.E.; FRYE, R.L.; GENSINI, G.G.; GOTT, V.L.; GRIFFITH, L.S.; MCGOON, D.C.; MURPHY, M.L.; ROE, B.B.: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. In: *Circulation* Band 51 (1975), S. 5-40). Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer Health.
- Abb. 4:** Herzkranzarterien, schematisch, von ventral.....9  
Nach SOBOTTA, Johannes; PUTZ, R. (Hrsg.); PABST, R. (Hrsg.); PUTZ, Renate (Mitarb.): Sobotta: *Atlas der Anatomie des Menschen*. Bd. 2: *Rumpf, Eingeweide, untere Extremität*. 21. Aufl. Ersterschienen in

München: Lehmanns Verlag, 1904. - 2000 im Urban & Fischer Verlag. - ISBN 3-437-41940-4, S. 86. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

- Abb. 5:** Schematischer Aufbau konventioneller DES.....22  
Verändert übernommen aus CAPDANNO, Davide; DIPASQUA, Fabio;  
TAMURINO, Corrado: Novel drug-eluting stents in the treatment of de  
novo coronary lesions. In: *Vascular Health and Risk Management* Band  
7 (2011), S. 103-118. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch  
Dove Medical Press Ltd.
- Abb. 6:** Modell zur Klassifizierung von ISR.....32  
Aus MEHRAN, Roxana; DANGAS, George; ABIZAID, Andrea S.; MINTZ,  
Gary S.; LANSKY, Alexandra J.; SATLER, Lowell F.; PICHARD, Augusto D.;  
KENT, Kenneth M.; STONE, Gregg W.; LEON, Martin B.: Angiographic  
Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and Implications for Long-  
Term Outcome. In: *Circulation* Band 100 (1999), S. 1872-1878.  
Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer  
Health.
- Abb. 7:** Kumulative Rate an klinischer Restenose (unadjustiert). N at risk: Anzahl  
der Stents, die zu dem Zeitpunkt noch im Follow-up sind und noch keine  
Restenose hatten (nach 0, 1, 2, 3 und 4 Jahren).....44  
Daten des SCAARs.
- Abb. 8:** Schweregrad der Erkankung der Studienpopulation.....46  
Selbst erstellt.
- Abb. 9:** AHA/ACC-Klassifikation der Stenosen der Studienpopulation.....46  
Selbst erstellt.

<b>Abb. 10:</b>	Anteil der Stenostypen nach AHA/ACC-Klassifikation.....48 Selbst erstellt.
<b>Abb. 11:</b>	Kumulative Rate an klinischer Restenose bei BMS nach Stent- Strebendicke (unadjustiert).....51 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 12:</b>	Kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenose bei BMS nach Stent- Strebendicke (adjustiert).....52 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 13:</b>	Kumulative Rate an klinischer Restenose: Vergleich von BMS der Legierungen 316L-Edelstahl und L605-Kobaltchrom (unadjustiert).....53 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 14:</b>	Kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenose: Vergleich von BMS der Legierungen 316L-Edelstahl und L605-Kobalt-Chrom (adjustiert).....54 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 15:</b>	Kumulative Restenoserate im Vergleich BMS – DES (unadjustiert).....55 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 16:</b>	Kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenose im Vergleich BMS – DES (adjustiert).....56 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 17:</b>	Kumulative Restenoserate der einzelnen Stentmodelle (unadjustiert).....58 Daten des SCAARs.

<b>Abb. 18:</b>	Kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenose (adjustiert).....59 Daten des SCAARs.
<b>Abb. 19:</b>	A und B sind unabhängig.....79 Selbst erstellt nach HERNÁN, Miguel A.; CLAYTON, David; KEIDING, Niels: The Simpson's paradox unraveled. In: <i>International Journal of Epidemiology</i> Band 40 (2011), S. 780-785. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Oxford University Press.
<b>Abb. 20:</b>	A ist Confounder.....79 Selbst erstellt in Anlehnung an HERNÁN, Miguel A.; CLAYTON, David; KEIDING, Niels: The Simpson's paradox unraveled. In: <i>International Journal of Epidemiology</i> Band 40 (2011), S. 780-785. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Oxford University Press.

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	CCS-Klassifikation der stabilen Angina pectoris.....5
	Verändert übernommen aus BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK) (Hrsg.), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV) (Hrsg.), ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF) (Hrsg.). <i>Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung</i> . Version 1.13. 2006 [cited: 08.01.2013]. Available from: <a href="http://www.khk.-versorgungsleitlinien.de">http://www.khk.-versorgungsleitlinien.de</a> ; DOI: 10.6101/AZQ/000041, S. 22
<b>Tabelle 2:</b>	Stenostypen nach ACC/AHA.....10
	Selbst erstellt in Anlehnung an RYAN, Thomas J.; BAUMAN, William B.; KENNEDY, J. Ward; KEREIAKES, Dean J.; KING III, Spencer B.; McCALLISTER, Ben D.; SMITH, Sidney C.; ULLYOT, Daniel J.: Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). In: <i>JACC</i> Band 22 (1993), Nr. 7, S. 2033-54 und ELLIS, Stephen G.; VANDORMAEL, Michel G.; COWLEY, Michael J.; DiSCIASCIO, Germano; DELIGONUL, Ubeydullah; TOPOL, Eric J.; BULLE, Thomas, M.; VETROVEC, George W. (Mitarb.); KELLEY, Kim M. (Mitarb.); GALAN, Kathy (Mitarb.); TAUSSIG, Sue (Mitarb.); ANDERSON, Joan (Mitarb.); SAVAS, Vicky (Mitarb.); DEBOWEY, Darrell (Mitarb.); SCHORK, M. Anthony (Mitarb.); BAGEN, Robert (Mitarb.): Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease. Implications for Patient Selection. In: <i>Circulation</i> Band 82 (1990), Nr. 4, S. 1193-1202
<b>Tabelle 3:</b>	Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen bei BMS.....30
	Verändert nach KIM, Michael S.; DEAN, Larry S.: In-Stent Restenosis. In:



*Cardiovascular Therapeutics* Band 29 (2011), S. 190-198. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch John Wiley and Sons, 2010 Blackwell Publishing Ltd.

<b>Tabelle 4:</b>	Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen bei DES.....	31
	Nach KIM, Michael S.; DEAN, Larry S.: In-Stent Restenosis. In: <i>Cardiovascular Therapeutics</i> Band 29 (2011), S. 190-198. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch John Wiley and Sons, 2010 Blackwell Publishing Ltd.	
<b>Tabelle 5:</b>	Patientenbezogene und klinische Hintergrundcharakteristika.....	49
	Daten des SCAARs.	
<b>Tabelle 6:</b>	Stenosen- und Stentmerkmale.....	50
	Daten des SCAARs.	
<b>Tabelle 7:</b>	Adjustiertes relatives Risiko für Restenose der einzelnen Stent-Modelle.....	57
	Daten des SCAARs.	
<b>Tabelle 8:</b>	Adjustiertes relatives Risiko für Restenose nach klinischen Gesichtspunkten, Stenosenmerkmalen, sowie Stentdurchmesser und -länge.....	61
	Daten des SCAARs.	
<b>Tabelle 9:</b>	Vergleich der Rate von angiografischer Restenose, TLR und TVR zwischen verschiedenen Studien.....	67
	Selbst erstellt.	

## Literaturverzeichnis

1. **Abbott Vascular**     Abbott Vascular: *Multi-Link Vision Coronary Stent System*. URL <http://www.abbottvascular.com/us/multi-link-vision.html>. - Aktualisierungsdatum: 03/2012. - Anschrift: Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, Dept. 377 Bldg. AP6A-1, Abbott Park, IL 60064, USA. - <mailto:webmaster@abbott.com>
2. **Abdel-Wahab 2011**   ABDEL-WAHAB, Mohamed; TOELG, Ralph; KASSNER, Guido; KLATT, Lothar; SHERIF, Mohammad A.; GEIST, Volker; RICHARDT, Gert: Long-Term Clinical Outcome of Thin-Strut Cobalt-Chromium Stents in the Drug-Eluting Stent Era: Results of the COBALT (Comparison of Bare-Metal Stents in All-Comers' Lesion Treatment) Registry. In: *J Interven Cardiol* Band 24 (2011), S. 496-504
3. **Abdel-Wahab 2012**   ABDEL-WAHAB, Mohamed; RICHARDT, Gert; BÜTTNER, Heinz Joachim; TOELG, Ralph; GEIST, Volker; MEINERTZ, Thomas; SCHOFER, Joachim; KING, Lamin; NEUMANN, Franz-Josef; KHATTAB, Ahmed A.: High-Speed Rotational Atherectomy Before Paclitaxel-Eluting Stent Implantation in Complex Calcified Coronary Lesions : The Randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) Trial. In: *J Am Coll Cardiol Interv* (2012), doi:10.1016/j.jcin.2012.07.017, Online before Print (19.12.2012), URL: <http://interventions.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1487125>. - Aktualisierungsdatum: 11.01.2013.
4. **Abreu Filho, de 2011**     ABREU FILHO, DE, Luciano M.; CRUZ FORTE, DA, Antonio A.; KIYOSHI SUMITA, Marcos; FAVARATO, Desidério; XIMENES MEIRELES, George C.: Influence of metal alloy and the profile of coronary stents in patients with multivessel coronary disease. In: *Clinics (Sao Paulo)* Band 66 (2011), Nr. 6, S. 985-989

5. **Aminian 2009** AMINIAN, Adel; KABIR, Tito; EECKHOUT, Eric: Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: An Emerging Challenge. In: *Cathet Cardiovasc Intervent* Band 74 (2009), S. 108-116
  
6. **Anthony 2007** ANTHONY, Anita; SENDELBACH, S.: Postoperative complications of coronary artery bypass grafting surgery. In: *Crit Care Nurs Clin North Am* Band 19 (2007), Nr. 4, S. 403-15
  
7. **Ardissino 2004** ARDISSINO, Diego; CAVALLINI, Claudio; BRAMUCCI, Ezio; INDOLFI, Ciro; MARZOCCHI, Antonio; MANARI, Antonio; ANGELONI, Giulia; CAROSIO, Giuseppe; BONIZZONI, Erminio; COLUSSO, Stefania; REPETTO, Monica; MERLINI, Piera A.; for the SES-SMART-Investigators: Sirolimus-Eluting vs Uncoated Stents for Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries. A Randomized Trial. In: *JAMA* Band 292 (2004), S. 2727-34
  
8. **BÄK 2012** BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK) (Hrsg.), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV) (Hrsg.), ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF) (Hrsg.). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung*. Version 1.13. 2006 [cited: 08.01.2013]. Available from: <http://www.khk.-versorgungsleitlinien.de>; DOI: 10.6101/AZQ/000041
  
9. **Baier 2009** BAIER, Hiltrud: *Schweden für Einsteiger: Das Buch für die erfolgreiche Auswanderung*. 2. Aufl. Jokkmokk/Schweden: Books on Demand GmbH, 2009. - 128 Seiten. - ISBN: 978-3-8334-9626-4
  
10. **Bakhai 2005** BAKHAI, Ameet; HILL, Ruairaidh A.; DUNDAR, Yenal; DICKSON, Rumona C.; WALLEY, Tom: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Ausgabe 1 (2005), Artikelnr.: CD004588. DOI: 10.1002/14651858.CD004588.pub3.

11. **Barlis 2010**                      BARLIS, Peter; REGAR, Evelyn; SERRUYS, Patrick W;  
DIMOPOULOS, Konstantinos; GIESSEN, VAN DER, Willem J.; GEUNS, VAN, Robert-  
Jan M.; FERRANTE, Guiseppe; WANDEL, Simon; WINDECKER, Stephan; ES, VAN,  
Gerrit-Anne; EERDMANS, Pedro; JÜNI, Peter; MARIO, DI, Carlo: An optical  
coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated  
limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. In: *Eur Heart J* Band 31  
(2010), S. 165-176
  
12. **Bibus Metals AG 2013**              BIBUS METALS AG: *Datenblatt Udimet Alloy L-  
605*. URL <http://www.bibusmetals.ch/pdf/datasheets/Udimet%20L-605.pdf>. -  
Aktualisierungsdatum: 07.02.2013. - Anschrift: Allmendstraße 26, Postfach 285,  
8320 Fehraltorf, Schweiz. - Tel.: +41 (0)448775411. - mailto:  
[info@bibusmetals.ch](mailto:info@bibusmetals.ch)
  
13. **Bocksch 2010**                      BOCKSCH, Wolfgang; POMAR, Francisco; DZIARMAGA,  
Mieczyslaw; TRESUKOSOL, Damras; ISMAIL, Omar; JANEK, Bronislav; CARLSSON,  
Jörg; SIMON, Jean-Philippe; on behalf of the Coroflex Blue Registry  
Investigators: Clinical Safety and Efficacy of a Novel Thin-Strut Cobalt-  
Chromium Coronary Stent System: Results of the real world coroflex blue  
registry. In: *Cathet Cardiovasc Intervent* Band 75 (2010), S. 78-85
  
14. **Bondesson 2012**                      BONDESSON, P.; LAGERQVIST, Bo; JAMES, Stefan K.;  
OLIVECRONA, Göran K.; VENETSANOS, D.; HARNEK, J.: Comparison of two drug-  
eluting balloons: a report from the SCAAR registry. In: *EuroIntervention* Band  
8 (2012), Nr. 4, S. 444-9
  
15. **Bonzel 2009**                      BONZEL, Tassilo; HAMM, Christian W.: *Leitfaden  
Herzkatheter*. Deutschland: Steinkopff Verlag, 2009. - ISBN 978-3-7985-1880-3
  
16. **Braun 2013**                      BRAUN, B. (Hrsg.): *Coroflex® Blue Ultra. Coronary  
Cobalt-Chromium bare metal stent with ultra thin strut thickness performs  
better*. URL: <http://www.bbraun.com/cps/rde/xchg/bbraun->

com/hs.xsl/products.html?prid=PRID00006303. - Aktualisierungsdatum:  
21.07.2013. - Anschrift: B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Straße 1, 34212  
Melsungen. - Tel.: 05661710. - mailto: vascular.systems@bbraun.com

17. **Briguori 2002**      BRIGUORI, Carlo; SARAIS, Cristiano; PAGNOTTA, Paolo;  
LIISTRO, Francesco; MONTORFANO, Matteo; CHIEFFO, Alaide; SGURA, Fabio;  
CORVAJA, Nicola; ALBIERO, Remo; STANKOVIC, Goran; TOUTOUTZAS,  
Costantinos; BONIZZONI, Erminio; MARIO, DI, Carlo; COLOMBO, Antonio: In-  
Stent Restenosis in Small Coronary Arteries. Impact of Strut Thickness. In: *J  
Am Coll Cardiol* Band 40 (2002), S. 403-9
  
18. **Brilakis 2013**      BRILAKIS, Emmanouil S.; PATEL, Vishal G.; BANERJEE,  
Subhash: Medical Management After Coronary Stent Implantation. In: *JAMA*  
Band 310 (2013), Nr. 2, S. 189-198
  
19. **Broderick 2004**      BRODERICK, Thomas M.; CHOO, Joseph K.; KEREIAKES,  
Dean J.; YOUNG, John J.: Thrombosis and Drug-Eluting Stents: A Critical  
Appraisal. In: *Rev Cardiovasc Med* Band 5 (2004), Nr. 1, S. 9-15
  
20. **Brunner-La Rocca 2007**      BRUNNER-LA ROCCA, Hans P.; KAISER, Christoph;  
BERNHEIM, Alain; ZELLWEGER, Michael J.; JEGER, Raban; BUSER, Peter T.;  
OSSWALD, Stefan; PFISTERER, Matthias; for the BASKET-Investigators: Cost-  
effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major  
cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-  
month analysis. In: *Lancet* Band 370 (2007), S. 1552-59
  
21. **Butany 2005**      BUTANY, J.; CARMICHAEL, K.; LEONG, S. W.; COLLINS, M.  
J.: Coronary artery stents: identification and evaluation. In: *J Clin Pathol* Band  
58 (2005), S. 795-804. - doi: 10.1136/jcp.2004.024174
  
22. **Buuren, van 2012**      BUUREN, VAN, Frank; DAHM, J. B.; HORSKOTTE, D.: Stent  
restenosis and thrombosis: etiology, treatment, and outcomes. In: *Minerva Med*

23. **Cai 2009** CAI, Qiangjun; SKELDING, Kimberly; ARMSTRONG, Arthur; DESAI, Dipan; WOOD, Craig; BLANKENSHIP, James: Predictors of Long-Term Major Adverse Cardiac Events and Clinical Restenosis Following Elective Percutaneous Coronary Stenting. In: *Angiology* Band 60 (2009), Nr. 2, S. 141-147
24. **Capodanno 2011** CAPODANNO, Davide; DIPASQUA, Fabio; TAMURINO, Corrado: Novel drug-eluting stents in the treatment of de novo coronary lesions. In: *Vascular Health and Risk Management* Band 7 (2011), S. 103-118.
25. **Carlsson 2007a** CARLSSON, Jörg; ERIKSSON, Peter: Risks associated with drug-eluting stents. In: *Lancet* Band 369 (2007), S. 1785
26. **Carlsson 2007b** CARLSSON, Jörg; WANGENHEIM, VON, Burhard; LINDER, R.; ANWARI, Tahir M.; QVIST, Jeanette; PETERSSON, Iren; MAGOUNAKIS, Theo; LAGERQVIST, Bo: Is late stent thrombosis in drug-eluting stents a real clinical issue? A single-center experience and review of the literature. In: *Clin Res Cardiol* Band 96 (2007), S. 86-93
27. **Carlsson 2009** CARLSSON, Jörg; JAMES, Stefan K.; LINDBÄCK, Johan; SCHERSTÉN, Fredrik; NILSSON, Tage; STENESTRAND, Ulf; LAGERQVIST, Bo; for the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) Study Group: Outcome of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stenting Used According to On- and Off-Label Criteria. In: *J Am Coll Cardiol* Band 53 (2009), S. 1389-98
28. **Carlsson 2011** CARLSSON, Jörg; TORNVALL, Per; SCHWALM, Torsten; HOMBERG, Maria; JAMES, Stefan; LAGERQVIST, Bo: TCT-40: Strut thickness and type of metal alloy of bare metal stents and frequency of in-stent-restenosis: Data from the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). In: *J*

*Am Coll Cardiol* Band 58 (2011), Nr. 20s1, Suppl B, S. B12. TCT San Francisco, Kalifornien, USA, 2011. Vortragender: JAMES, Stefan.  
doi:10.1016/j.jacc.2011.10.045

29. **Cassese 2014**      CASSESE, Salvatore; BYRNE, Robert A.; TADA, Tomohisa; PINIECK, Susanne; JONER, Michael; IBRAHIM, Tareq; KING, Lamin A.; FUSARO, Massimiliano; LAUGWITZ, Karl-Ludwig; KASTRATI, Adnan: Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. In: *Heart* Band 100 (2014), S. 153-159
  
30. **Castaneda-Zuniga 1980**      CASTANEDA-ZUNIGA, W. R.; FORMANEK, A.; TADAVARTHY, M.; VLODAVER, Z.; EDWARDS, J.E.; ZOLLIKOFE, C.; AMPLATZ, K.: The mechanism of balloon angioplasty. In: *Radiology* Band 135 (1980), S. 565-71
  
31. **Chan 2004**      CHAN, A. W.: Clinical Evaluation of Restenosis. In: FUSTER, Valentin (Hrsg.); TOPOL, Eric J. (Hrsg.); NABEL, Elizabeth G. (Hrsg.): *Atherothrombosis and coronary artery disease*. 2. Aufl., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. - ISBN 978-0781735834
  
32. **Cohen 2001**      COHEN, David J.; DOUCET, Michel; CUTLIP, Donald E.; HO, Kalon K. L.; POPMA, Jeffrey J.; KUNTZ, Richard E.: Impact of Smoking on Clinical and Angiographic Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: Another Smoker's Paradox? In: *Circulation* Band 104 (2001), S. 773-778
  
33. **Daemen 2007**      DAEMEN, Joost; TANIMOTO, Shuzou; GARCÍA-GARCÍA, Héctor M.; KUKREJA, Neville; SANDE, VAN DE, Meike; SIANOS, Georgios; JAEGERE, DE, Peter P. T.; DOMBURG, VAN, Ron T.; SERRUYS, Patrick W.: Comparison of Three-Year Clinical Outcome of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). In:

34. **Dahl, vom 2002**      DAHL, VOM, Juergen; DIETZ, Ulrich; HAAGER, Philipp K.; SILBER, Sigmund; NICCOLI, Luigi; BUETTNER, Hans J.; SCHIELE, Francois; THOMAS, Martyn; COMMEAU, Philippe; RAMSDALE, David R.; GARCIA, Eulogio; HAMM, Christian W.; HOFFMANN, Rainer; REINEKE, Thorsten; KLUES, Heinrich G.: Rotational Atherectomy Does Not Reduce Recurrent In-Stent Restenosis: Results of the Angioplasty Versus Atherectomy for Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis Trial (ARTIST). In: *Circulation* Band 105 (2002), S. 583-588
35. **Destatis 2008**      STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND (Hrsg.): 2007: *Krankheiten des Herz-/Kreislaufsystems weiterhin häufigste Todesursache*. Bonn, 2008. - Pressemitteilung Nr.303 vom 22.08.2008. - URL: [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2008/08/PD08\\_\\_303\\_\\_232.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2008/08/PD08__303__232.psml). - Aktualisierungsdatum: 22.08.2008. - mailto: [gesundheit@destatis.de](mailto:gesundheit@destatis.de). - Zweigstelle Bonn, Silvia Schelo, Tel.: 01888-644-8102
36. **Destatis 2010**      STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND (Hrsg.): 2010: *Gesundheit - Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - ausführliche 4-stellige ICD10-Klassifikation*. Wiesbaden, 2010. - Artikelnr. 5232101097015. - 01.11.2010, korrigiert am 02.02.2011. - mailto: [gesundheit@destatis.de](mailto:gesundheit@destatis.de)
37. **Efird 2013**      EFIRD, Jimmy T.; O'NEAL, Wesley T.; DAVIES, Stephen W.; KENNEDY, Whitney L.; ALGER, Lada N; O'NEAL, Jason B.; FERGUSON, T. Bruce; KYPSON, Alan P.: Long-Term Mortality of 306,868 Patients with Multi-Vessel Coronary Artery Disease: CABG versus PCI. In: *Br J Med Med Res* Band 3 (2013), Nr. 4, S. 1248-1257
38. **Eisenstein 2007**      EISENSTEIN, Eric L.; ANSTROM, Kevin J.; KONG, David F.; SHAW, Linda K.; TUTTLE, Robert H.; MARK, Daniel B.; KRAMER, Judith M.;



HARRINGTON, Robert A.; MATCHAR, David B.; KANDZARI, David E.; PETERSON, Eric D.; SCHULMAN, Kevin A.; CALIFF, Robert M.: Clopidogrel Use and Long-term Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation. In: *JAMA* Band 297 (2007), S. 159-168

39. **Ellis 1990**                      ELLIS, Stephen G.; VANDORMAEL, Michel G.; COWLEY, Michael J.; DiSCIASCIO, Germano; DELIGONUL, Ubeydullah; TOPOL, Eric J.; BULLE, Thomas, M.; VETROVEC, George W. (Mitarb.); KELLEY, Kim M. (Mitarb.); GALAN, Kathy (Mitarb.); TAUSSIG, Sue (Mitarb.); ANDERSON, Joan (Mitarb.); SAVAS, Vicky (Mitarb.); DEBOWEY, Darrell (Mitarb.); SCHORK, M. Anthony (Mitarb.); BAGEN, Robert (Mitarb.): Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease. Implications for Patient Selection. In: *Circulation* Band 82 (1990), Nr. 4, S. 1193-1202
40. **Eltchaninoff 1998**      ELTCHANINOFF, Hélène; KONING, René; TRON, Christophe; GUPTA, Vivek; CRIBIER, Alain: Balloon Angioplasty for the Treatment of Coronary In-Stent-Restenosis: Immediate Results and 6-Month Angiographic Recurrent Restenosis Rate. In: *J Am Coll Cardiol* Band 32 (1998), Nr. 4, S. 980-4
41. **Euro Inox 2013**            EURO INOX, THE EUROPEAN STAINLESS STEEL DEVELOPMENT ASSOCIATION: Werkstoff-Datenblatt 316L. - URL [http://www.euro-inox.org/technical\\_tables/index.php](http://www.euro-inox.org/technical_tables/index.php). - Aktualisierungsdatum 29.01.2013. - Euro Inox, 21<sup>st</sup> Century Building, 19, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg. - Tel.: +352 26103050. - mailto: [info@euro-inox.org](mailto:info@euro-inox.org)
42. **Flynn 2004**                      FLYNN, M. Rachel; BARRETT, Conor; COSÍO, Francisco G.; GITT, Anselm K.; WALLENTIN, Lars; KEARNEY, Peter; LONERGAN, Moira; SHELLEY, Emer; SIMOONS, Maarten L.: The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), European data standards for clinical cardiology practice. In: *Eur Heart J* Band 26 (2004), Nr. 3, S. 308-13

43. **Forssmann 1929**      FORSSMANN, Werner: Die Sondierung des rechten Herzens.  
In: *Klinische Wochenschrift* Band 8 (1929), Nr. 45, S. 2085-7
  
44. **Franco 2002**            FRANCO, Christopher D.; HOU, Guangpei; BENDECK, Michelle P.: Collagens, Integrins, and the Discoidin Receptors in Arterial Occlusive Disease. In: *TCM* Band 12 (2002), Nr. 4, S. 143-148
  
45. **Fröbert 2010a**          FRÖBERT, Ole; LAGERQVIST, Bo; KREUTZER, Martin; OLIVECRONA, Göran K.; JAMES, Stefan K.: Thrombus aspiration in ST-elevation myocardial infarction in Sweden. A short report on real world outcome. In: *Int J Cardiol* Band 145 (2010), Nr. 3, S. 572-573
  
46. **Fröbert 2010b**          FRÖBERT, Ole; LAGERQVIST, Bo; GUDNASON, Thórarinn; THUESSEN, Leif; SVENSSON, Roger; OLIVECRONA, Göran K.; JAMES, Stefan K.: Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. In: *Am Heart J* Band 160 (2010), Nr. 6, S. 1042-1048
  
47. **GBE 2010**                GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES, STATISTISCHES BUNDESAMT (Hrsg.): 2008/2009: *Ärztlich diagnostizierte koronare Herzerkrankung*. - Bonn, 2010. - URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=82101&nummer=762&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=15005389](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=82101&nummer=762&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=15005389). - Aktualisierungsdatum: 21.09.2010. - mailto: [gbe-bund@destatis.de](mailto:gbe-bund@destatis.de). - Gesundheitsberichterstattung des Bundes
  
48. **Gerster 2010**            GERSTER, Dietmar: *Personnummer: Eine eindeutige Nummer für jeden Schweden*. URL <http://www.schwedentor.de/auswandern-leben/durchfuehrung/personnummer>. - Aktualisierungsdatum: 18.07.2010, 18:33. - mailto: [info@schwedentor.de](mailto:info@schwedentor.de). - Anschrift: Dietmar Gerster, CALL-

Systeme, Im Bleidenberg 7, 56077 Koblenz am Rhein. - Tel.: 0261-6679982. -  
Schwedentor

49. **Gordon 1993** GORDON, Paul C.; GIBSON, C. Michael; COHEN, David J.; CARROZZA, Joseph P.; KUNTZ, Richard E.; BAIM, Donald S.: Mechanisms of Restenosis and Redilation Within Coronary Stents – Quantitative Angiographic Assessment. In: *J Am Coll Cardiol* Band 21 (1993), Nr. 5, S. 1166-74
50. **Greenhalgh 2010** GREENHALGH, Janette; HOCKENHULL, Juliet; RAO, Naveen; DUNDAR, Yenal; DICKSON, Rumona C.; BAGUST, Adrian: Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Ausgabe 5 (2010), Artikelnr. CD004587. DOI: 10.1002/14651858.CD004587.pub2
51. **Grube 2003** GRUBE, Eberhard; SILBER, Sigmund; HAUPTMANN, Karl E.; MUELLER, Ralf; BUELLESFELD, Lutz; GERCKENS, Ulrich; RUSSELL, Mary E.: TAXUS I: Six- and Twelve-Month Results From a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. In: *Circulation* Band 107 (2003), S. 38-42
52. **Grube 2005** GRUBE, Eberhard; HAUPTMANN, Karl-Eugen; BUELLESFELD, Lutz; LIM, Victor; ABIZAID, Alex: Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of Biolimus A9<sup>TM</sup> eluting stent with a biodegradable polymer coating. In: *EuroIntervention* (2005), Band 1, Nr. 1, S. 53-57
53. **Grüntzig 1978** GRÜNTZIG, Andreas: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. (Letter) In: *Lancet* Band 1 (1978), S. 263
54. **Grüntzig 1979** GRÜNTZIG, Andreas; SENNING, Åke; SIEGENTHALER, Walter E.: Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. In: *N Engl J Med* Band 301 (1979), S. 61-68

55. **Gulesserian 2005** GULESSERIAN, Talin; WENZEL, Catharina; ENDLER, Georg; SUNDER-PLASSMANN, Raute; MARSIK, Claudia; MANNHALTER, Christine; IORDANOVA, Nelly; GYÖNGYÖSI, Mariann; WOJTA, Johann; MUSTAFA, Stefan; WAGNER, Oswald; HUBER, Kurt: Clinical Restenosis after Coronary Stent Implantation Is Associated with the Heme Oxygenase-I Gene Promoter Polymorphism and the Heme Oxygenase-I +99G/C Variant. In: *Clin Chem Band* 51 (2005), Nr. 9, S. 1661-1665
56. **Gupta 2006** GUPTA, Anuj; BURKE, James; BOVE, Alfred: Coronary Artery Revascularisation: Past, Present, Future: Part II – Newer Technologies. In: *Clin Cardiol Band* 29 (2006), S. 341-344
57. **Hamm 2000** HAMM, Christian W.; BRAUNWALD, Eugene: A Classification of Unstable Angina Revisited. In: *Circulation Band* 102 (2000), S. 118-122
58. **He 2010** HE, Yong; MAEHARA, Akiko; MINTZ, Gary S.; BHARAJ, Harpreet; CASTELLANOS, Celia; KESANAKURTHY, Srinivas; WU, Yiaofan; GUO, Ning; CHOI, So-Yeon; LEON, Martin B.; STONE, Gregg W.; MEHRAN, Roxana; RABBANI, Leroy E.; MOSES, Jeffrey W.: Intravascular Ultrasound Assessment of Cobalt Chromium Versus Stainless Steel Drug-Eluting Stent Expansion. In: *Am J Cardiol Band* 105 (2010), S. 1272-1275
59. **Heran 2011** HERAN, Balraj S.; CHEN, Jenny M. H.; EBRAHIM, Shah; MOXHAM, Tiffany; ODRIDGE, Neil; REES, Karen; THOMPSON, David R.; TAYLOR, Rod S.: Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews Ausgabe* 7 (2011), Artikelnr.: CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub2
60. **Hernán 2011** HERNÁN, Miguel A.; CLAYTON, David; KEIDING, Niels: The Simpson's paradox unraveled. In: *International Journal of Epidemiology Band* 40 (2011), S. 780-785

61. **Hodgson 2007** HODGSON, John McB.; STONE, Gregg W.; LINCOFF, A. Michael; KLEIN, Lloyd; WALPOLE, Howard; BOTTNER, Randy; WEINER, Bonnie H.; LEON, Martin B.; FELDMAN, Ted; BABB, Joseph; DEHMER, Gregory J.: Late Stent Thrombosis: Considerations and Practical Advice for the Use of Drug-Eluting Stents: A Report From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. In: *Cathet Cardiovasc Intervent* Band 69 (2007), S. 327-333
62. **Hofma 2005** HOFMA, S. H.; ONG, A. T. L.; AOKI, J.; MIEGHEM, VAN, C. A. G.; RODRIGUEZ GRANILLO, G. A.; VALGIMIGLI, M.; REGAR, E.; JAEGERE, DE, P. P. T.; MCFADDEN, E. P.; SIANOS, G.; GIESSEN, VAN DER, W. J.; FEYTER, DE, P. J.; DOMBURG, VAN, R. T.; SERRUYS, P. W.: One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. In: *Heart* Band 91 (2005), S. 1176-1180
63. **Iijima 2006** IIJIMA, Raisuke; MEHILLI, Julinda; SCHÖMIG, Albert; KASTRATI, Adnan: Clinical evidence on polymer-based sirolimus and paclitaxel eluting stents. In: *Minerva Cardioangiologica* Band 54 (2006), Nr. 5, S. 539-55
64. **Iijima 2007** IIJIMA, Raisuke; NDREPEPA, Gjin; MEHILLI, Julinda; MARKWARDT, Christina; BRUSKINA, Olga; PACHE, Jürgen; IBRAHIM, Maryam; SCHÖMIG, Albert; KASTRATI, Adnan: Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. In: *Am Heart J* Band 154 (2007), S. 688-93
65. **Informationsstelle Edelstahl Rostfrei 2013** INFORMATIONSTELLE EDELSTAHL ROSTFREI; EURO INOX, THE EUROPEAN STAINLESS STEEL DEVELOPMENT ASSOCIATION (Hrsg.): Merkblatt 803. Was ist nichtrostender Stahl? URL: [http://www.edelstahl-rostfrei.de/downloads/iser/mb\\_803.pdf](http://www.edelstahl-rostfrei.de/downloads/iser/mb_803.pdf). - Aktualisierungsdatum: 29.01.2013. - mailto: [info@euro-inox.org](mailto:info@euro-inox.org)
66. **James 2009a** JAMES, Stefan K.; WALLENTIN, Lars; LAGERQVIST, Bo: The

SCAAR-scare in perspective. In: *EuroIntervention* Band 5 (2009), S. 501-504

67. **James 2009b** JAMES, Stefan K.; STENESTRAND, Ulf; LINDBÄCK, Johan; CARLSSON, Jörg; SCHERSTÉN, Fredrik; NILSSON, Tage; WALLENTIN, Lars; LAGERQVIST, Bo; for the SCAAR Study Group: Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden. In: *N Engl J Med* Band 360 (2009), Nr. 19, S. 1933-45
68. **Jernberg 2010** JERNBERG, Tomas; ATTEBRING, Mona F.; HAMBRAEUS, Kristina; IVERT, Torbjorn; JAMES, Stefan; JEPPSSON, Anders; LAGERQVIST, Bo; LINDAHL, Bertil; STENESTRAND, Ulf; WALLENTIN, Lars: The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). In: *Heart* Band 96 (2010), S. 1617-1621
69. **Jernberg 2012** JERNBERG, Tomas; HAMRAEUS, Kristina; JAMES, Stefan; FRIBERG, Örjan; NILSSON, Johan: *SWEDEHEART 2011 Annual Report* / Sterner, Monica (Bearb.). URL [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ucr.uu.se%2Fswedeheart%2Findex.php%2Fdokument%2Fdoc\\_download%2F178-swedeheart-annual-report-2011-english&ei=GIBqU6PZlaGw0QXGxYCACg&usg=AFQjCNEkurGPh8acvJrtLt\\_6XQM-VR4ELg&bvm=bv.66111022,d.d2k](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ucr.uu.se%2Fswedeheart%2Findex.php%2Fdokument%2Fdoc_download%2F178-swedeheart-annual-report-2011-english&ei=GIBqU6PZlaGw0QXGxYCACg&usg=AFQjCNEkurGPh8acvJrtLt_6XQM-VR4ELg&bvm=bv.66111022,d.d2k). - Aktualisierungsdatum: 07.05.2014. ISSN: 2000-1843. - mailto: swedeheart@ucr.uu.se; tomas.jernberg@karolinska.se. - Anschrift: Monica Sterner, Uppsala Clinical Research Center, UCR, Universitetsklinikum, 751 85 Uppsala, Schweden. - Tel.: 0046-18-6119347
70. **Jernberg 2013** JERNBERG, Tomas; HAMBRAEUS, Kristina; FRIBERG, Örjan (Mitarb.); JAMES, Stefan (Mitarb.); NILSSON, Johan (Mitarb.); ATTEBRING, VON, Mona (Mitarb.); HARNEK, Januar (Mitarb.): *SWEDEHEART* / Sterner, Monica

(Bearb.). URL <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php/annual-report>. -  
Aktualisierungsdatum: 19.06.2013. - mailto: [swedeheart@ucr.uu.se](mailto:swedeheart@ucr.uu.se);  
[tomas.jernberg@karolinska.se](mailto:tomas.jernberg@karolinska.se). - Anschrift: Monica Sterner, Uppsala Clinical  
Research Center, UCR, Universitätsklinikum, 751 85 Uppsala, Schweden. - Tel.:  
0046-18-6119347

71. **Joner 2006** JONER, Michael; FINN, Alope V.; FARB, Andrew; MONT, Erik K.; KOLODIE, Frank; LADICH, Elena; KUTYS, Robert; SKORIJA, Kristi; GOLD, Herman K.; VIRMANI, Renu: Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. In: *J Am Coll Cardiol* Band 48 (2006), S. 193–202
72. **Kaiser 2005** KAISER, Christoph; BRUNNER-LA ROCCA, Hans P.; BUSER, Peter T.; O BONETTI, Piero; OSSWALD, Stefan; LINKA, André; BERNHEIM, Alain; ZUTTER, Andreas; ZELLWEGER, Michael; GRIZE, Leticia; PFISTERER, Matthias E.; for the BASKET Investigators: Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). In: *Lancet* Band 366 (2005), S. 921-29
73. **Karjalainen 2006** KARJALAINEN, P. P.; YLITALO, A. S.; JUHANI AIRAKSINEN, K. E.: Real world experience with the TITAN(R) stent: a 9-month follow-up report from The Titan PORI Registry. In: *EuroIntervention* Band 2 (2006), S. 187-91
74. **Kastrati 1993** KASTRATI, Adnan; SCHÖMIG, Albert; DIETZ, Rainer; NEUMANN, Franz-Josef; RICHARDT, Gert: Time Course of Restenosis During the First Year After Emergency Coronary Stenting. In: *Circulation* Band 87 (1993), S. 1498-1505
75. **Kastrati 1997** KASTRATI, Adnan; SCHÖMIG, Albert; ELEZI, Shpend; SCHÜHLEN, Helmut; DIRSCHINGER, Josef; HADAMITZKI, Martin; WEHINGER, Anne;

HAUSLEITER, Jörg; WALTER, Hanna; NEUMANN, Franz-Josef: Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement. In: *J Am Coll Cardiol* Band 30 (1997), Nr. 6, S. 1428-36

76. **Kastrati 2001** KASTRATI, Adnan; MEHILLI, Julinda; DIRSCHINGER, Josef; DOTZER, Franz; SCHÜHLEN, Helmut; NEUMANN, Franz-Josef; FLECKENSTEIN, Martin; PFAFFEROTT, Conrad; SEYFARTH, Melchior; SCHÖMIG, Albert: Intracoronary Stenting and Angiographic Results Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. In: *Circulation* Band 103 (2001), S. 2816-2821
77. **Kastrati 2007** KASTRATI, Adnan; MEHILLI, Julinda; PACHE, Jürgen; KAISER, Christoph; VALGIMIGLI, Marco; KELBÆK, Henning; MENICHELLI, Maurizio; SABATÉ, Manel; SUTTORP, Maarten J.; BAUMGART, Dietrich; SEYFARTH, Melchior; PFISTERER, Matthias E.; SCHÖMIG, Albert: Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. In: *N Engl J Med* Band 356 (2007), S. 1030-9
78. **Kereiakes 2003** KEREIAKES, Dean J.; COX, David A.; HERMILLER, James B.; MIDEI, Mark G.; BACHINSKY, William B.; NUKTA, E. Dean; LEON, Martin B.; FINK, Stanley; MARIN, Linda; LANSKY, Alexandra J.; for the Guidant Multi-Link Vision Stent Registry Investigators: Usefulness of a Cobalt Chromium Coronary Stent Alloy. In: *Am J Cardiol* Band 92 (2003), S. 463-466
79. **Kim 2011** KIM, Michael S.; DEAN, Larry S.: In-Stent Restenosis. In: *Cardiovascular Therapeutics* Band 29 (2011), S. 190-198
80. **Kimura 2010** KIMURA, Takeshi; MORIMOTO, Takeshi; KOZUMA, Ken; HONDA, Yasuhiro; KUME, Teruyoshi; AIZAWA, Tadanori; MITSUDO, Kazuaki; MIYAZAKI, Shunichi; YAMAGUCHI, Tetsu; HIYOSHI, Emi; NISHIMURA, Eizo; ISSHIKI, Takaaki; for the RESTART Investigators: Comparisons of Baseline Demographics, Clinical Presentation, and Long-Term Outcome Among Patients



With Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis of Sirolimus-Eluting Stents.  
In: *Circulation* Band 122 (2010), S. 52-61

81. **King 1995** KING, Spencer B.; LEMBO, Nicholas J.; WEINTRAUB, William S.: Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST): Design, recruitment, and baseline description of patients. In: *Am J Cardiol* Band 75 (1995), Ausgabe 9, S. C42-C59
82. **King 1996** KING, Spencer B.: Angioplasty From Bench to Bedside to Bench. In: *Circulation* Band 93 (1996), S. 1621-1629
83. **King 2000** KING, Spencer B.; KOSINSKI, Andrzej S.; GUYTON, Robert A.: Eight-Year Mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). In: *J Am Coll Cardiol* Band 35 (2000), Ausgabe 5, S. 1116-1121
84. **Knoblauch zu Hatzbach, Von 2006** KNOBLAUCH ZU HATZBACH, VON, Gottfried: *Hippokratischer Eid / Genfer Gelöbnis*. URL: [http://www.laekh.de/aerzte/rund-ums-recht/publikationen-und-merkblaetter/aerzte\\_recht\\_publikationen\\_hippokratischer\\_eid.html](http://www.laekh.de/aerzte/rund-ums-recht/publikationen-und-merkblaetter/aerzte_recht_publikationen_hippokratischer_eid.html). - Aktualisierungsdatum: 18.5.2006. - mailto: katja.moehrle@laekh.de. - Landesärztekammer Hessen
85. **Koh 2011** KOH, Angela S.; CHOI, L. M.; SIM, L. L.; TAN, Jack W.; KHIN, L. W.; CHUA, Terrance S. J.; KOH, T. H.; CHIA, Stanley: Comparing the use of cobalt chromium stents to stainless steel stents in primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A prospective registry. In: *Acute Card Care* Band 13 (2011), Nr. 4, S. 219-222
86. **Konstantinov 2000** KONSTANTINOV, Igor E.: Robert H. Goetz: The Surgeon Who Performed the First Successful Clinical Coronary Artery Bypass Operation. In: *Ann Thorac Surg* Band 69 (2000), S. 1966-72

87. **Koo 2009** KOO, Bon-Kwon; WASEDA, Katsuhisa; AKO, Junya; HASEGAWA, Takao; SHIMOHAMA, Takao; NAKATANI, Daisaku; OTAKE, Hiromasa; YAMASAKI, Masao; SAKURAI, Ryota; TSUJINO, Ichizo; HONDA, Yasuhiro; FITZGERALD, Peter J.: Incidence of diffuse and focal chronic stent recoil after implantation of current generation bare-metal and drug-eluting stents. In: *Int J Cardiol* Epub 2009 Jan 25, S. 132-134
88. **Laarman 2006** LAARMAN, Gerrit J.; SUTTORP, Maarten J.; DIRKSEN, Maurits T.; HEEREBEEK, VAN, Loek; KIEMENEIJ, Ferdinand; SLAGBOOM, Ton; WIEKEN, VAN DER, L. Ron; TIJSEN, Jan G. P.; RENSING, Benno J.; PATTERSON, Mark: Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention. In: *N Engl J Med* Band 355 (2006), S. 1105-13
89. **Lagerqvist 2007** LAGERQVIST, Bo; JAMES, Stefan K.; STENESTRAND, Ulf; LINDBÄCK, Johan; NILSSON, Tage; WALLENTIN, Lars; for the SCAAR Study Group: Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. In: *N Engl J Med* Band 356 (2007), S. 1009-19
90. **Lagerqvist 2009** LAGERQVIST, Bo; CARLSSON, Jörg; FRÖBERT, Ole; LINDBÄCK, Johan; SCHERSTÉN, Fredrik; STENESTRAND, Ulf; JAMES, Stefan K.; for the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry Study Group: Stent Thrombosis in Sweden. A Report From the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. In: *Circ Cardiovasc Intervent* Band 2 (2009), S. 401-408
91. **Lagerqvist 2011** LAGERQVIST, Bo; JAMES, Stefan (Mitarb.); CARLSSON, Jörg (Mitarb.); FLINK, Agneta (Mitarb.); FRÖBERT, Ole (Mitarb.); OLIVECRONA, Göran (Mitarb.); OMEROVIC, Elmir (Mitarb.); NILSSON, Johan (Mitarb.); NILSSON, Tage (Mitarb.); SALEH, Nawzad (Mitarb.); SCHERSTÉN, Fredrik (Mitarb.): *SCAAR: Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (Schwedisches Koronarangiografie- und Angioplastie Register)* / Sterner, Monica (Bearb.). URL <http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php>. - Aktualisierungsdatum: 10.08.2011.

mailto: info@ucr.uu.se; bo.lagerqvist@ucr.uu.se. Anschrift: Uppsala Clinical Research Center, UCR, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, Schweden. - Tel.: 0046-18-611 93 4

92. **Lagerqvist 2012** LAGERQVIST, Bo; JAMES, Stefan (Mitarb.); CARLSSON, Jörg (Mitarb.); FLINK, Agneta (Mitarb.); FRÖBERT, Ole (Mitarb.); OLIVECRONA, Göran (Mitarb.); OMEROVIC, Elmir (Mitarb.); NILSSON, Johan (Mitarb.); SALEH, Nawzed (Mitarb.); PERSSON, Jonas (Mitarb.); ANGERÅS, Oscar (Mitarb.); KASTBERG, Robert (Mitarb.); GÖTBERG, Mattias (Mitarb.): *SCAAR: Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (Schwedisches Koronarangiografie- und Angioplastie Register)* / STERNER, Monica (Bearb.). URL <http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php>. - Aktualisierungsdatum: 02.12.2012. mailto: monica.sterner@ucr.uu.se, bo.lagerqvist@ucr.uu.se. - Anschrift: Uppsala Clinical Research Center, UCR, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, Schweden, Tel.: 0046-18-611 93 4
93. **Lapp 2009** LAPP, Harald: Koronare Herzerkrankung. In: LAPP, Harald; KRAKAU, Ingo: *Das Herzkatheterbuch*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009. - ISBN 978-3-13-112413-5, S.192-193
94. **Laskey 2000** LASKEY, Warren K.; KIMMEL, Steven; KRONE, Ronald J.: Contemporary trends in coronary intervention: A report from the registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. In: *Catheterization Cardiovascular Interventions* Band 49 (2000), Nr. 1, S. 19-22
95. **Lemos 2004** LEMOS, Pedro A.; SAIA, Francesco; HOFMA, Sjoerd H.; DAEMEN, Joost; ONG, Andrew T. L.; ARAMPATZIS, Chourmouzos A.; HOYE, Angela; MCFADDEN, Eugene; SIANOS, Georgios; SMITS, Pieter C.; GIESSEN, VAN DER, Willem J.; FEYTER, DE, Pim; DOMBURG, VAN, Ron T.; SERRUYS, Patrick W.: Short- and Long-Term Clinical Benefit of Sirolimus-Eluting Stents Compared to Conventional Bare Stents for Patients With Acute Myocardial Infarction. In: *J Am Coll Cardiol* Band 43 (2004), S. 704-8

96. **Lippert 2006** LIPPERT, Herbert: Koronararterien (Aa. coronariae) und Herzvenen (Vv. cordis). In: LIPPERT, Herbert; DELLER, Thomas (Mitarb.); DELVENTHAL, Sabine (Mitarb.); HERBOLD, Désirée (Mitarb.); LIPPERT-BURMESTER, Wunna (Mitarb.); ROTHKÖTTER, Hermann-Josef (Mitarb.); STEINIGER, Birte (Mitarb.): *Lehrbuch Anatomie*. 7. Aufl. München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2006. - ISBN 978-3-437-42362-8, S. 239-241
97. **Marroquin 2008** MARROQUIN, Oscar C.; SELZER, Faith; MULUKUTLA, Suresh R.; WILLIAMS, David O.; VLACHOS, Helen A.; WILENSKY, Robert L.; TANGUAY, Jean-François; HOLPER, Elizabeth M.; ABBOTT, J. Dawn; LEE, Joon S.; SMITH, Conrad; ANDERSON, William D.; KELSEY, Sheryl F.; KIP, Kevin E.: A Comparison of Bare-Metal and Drug-Eluting Stents for Off-Label Indications. In: *N Engl J Med* Band 358 (2008), Nr. 4, S. 342-352
98. **Mehran 1999** MEHRAN, Roxana; DANGAS, George; ABIZAID, Andrea S.; MINTZ, Gary S.; LANSKY, Alexandra J.; SATLER, Lowell F.; PICHARD, Augusto D.; KENT, Kenneth M.; STONE, Gregg W.; LEON, Martin B.: Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis: Classification and Implications for Long-Term Outcome. In: *Circulation* Band 100 (1999), S. 1872-1878
99. **Morice 2014** MORICE, Marie-Claude; SERRUYS, Patrick W.; KAPPETEIN, A. Pieter; FELDMAN, Ted E.; STÄHLE, Elisabeth; COLOMBO, Antonio; MACK, Michael J.; HOLMES, David R.; CHOI, J. W.; RUZYLLO, W.; RELIGA, W.; RELIGA, G.; HUANG, J.; ROY, K.; DAWKINS, Keith D.; MOHR, Friedrich W.: Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. In: *Circulation* (2014), Epub ahead of print April 3 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689
100. **Moses 2003** MOSES, Jeffrey W.; LEON, Martin B.; POPMA, Jeffrey J.; FITZGERALD, Peter J.; HOLMES, David R.; O'SHAUGHNESSY, Charles; CAPUTO, Ronald P.; KEREIAKES, Dean J.; WILLIAMS, David O.; TEIRSTEIN, Paul S.; JAEGER,

Judith L.; KUNTZ, Richard E.; for the SIRIUS-Investigators: Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. In: *N Engl J Med* Band 349 (2003), S. 1315-23

101.       **Mueller 1995**        MUELLER, Richard L.; SANBORN, TIMOTHY A.: The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. In: *Am Heart J* Band 129 (1995), Nr. 1, S. 146-172
102.       **Mulliken 1978**        MULLIKEN, John B.; GOLDWYN, ROBERT M.: Impressions of Charles Stent. In: *Plast Reconstr Surg* Band 62 (1978), Nr. 2, S. 173-176
103.       **Navarese 2012**        NAVARESE, Eliano P.; AUSTIN, David; GURBEL, Paul A.; ANDREOTTI, Felicita; TANTRY, Udaya; JAMES, Stefan; BUFFON, Antonino; KOZINSKI, Marek; OBONSKA, Karolina; BLIDEN, Kevin; JEONG, Young-Hoon; KUBICA, Jacek; KUNADIAN, Vijay: Drug-coated balloons in treatment of in-stent-restenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. In: *Clin Res Cardiol*, published online: 20.12.2012. - DOI 10.1007/s00392-012-0532-3
104.       **Newsome 2008**        NEWSOME, Lisa T.; KUTCHER, Michael A.; ROYSTER, Roger L.: Coronary Artery Stents: Part I. Evolution of Percutaneous Coronary Intervention. In: *Anesth Analg* Vol. 107 (2008), Nr. 2, S. 552-569
105.       **Nienaber 2009**        NIENABER, Christoph A.; AKIN, Ibrahim; SCHNEIDER, Steffen; SENGES, Jochen; FETSCH, Thomas; TEBBE, Ulrich; WILlich, Stefan N.; STUMPF, Jürgen; SABIN, Georg V.; SILBER, Sigmund; RICHARDT, Gert; KUCK, Karl-Heinz; for the DES.DE Study Group: Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting, Paclitaxel-Eluting, and Bare Metal Stents (from the First Phase of the Prospective Multicenter German DES.DE Registry). In: *Am J Cardiol* Band 104 (2009), S. 1362-1369
106.       **Nobuyoshi 1988**        NOBUYOSHI, Masakiyo; KIMURA, Takeshi; NOSAKA,

Hideyuki; MIOKA, Sokei; UENO, Katsumi; YOKOI, Hiroatsu; HAMASAKI, Naoya; HORIUCHI, Nisanori; OHISHI, Hiroto: Restenosis After Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Serial Angiographic Follow-up of 229 Patients. In: *J Am Coll Cardiol* Band 12 (1988), Nr. 3, S. 616-23

107.       **O'Brien 1997**           O' BRIEN, John C.; SPARKMAN, Robert S.: What is a Stent and where can you get one?. In: *Am J Cardiol* Band 79 (1997), Nr. 9, S. 1306
  
108.       **Pache 2003**           PACHE, Jürgen; KASTRATI, Adnan; MEHILLI, Julinda; SCHÜHLEN, Helmut; DOTZER, Franz; HAUSLEITER, Jörg; FLECKENSTEIN, Martin; NEUMANN, Franz-Josef; SATTELBERGER, Ulrich; SCHMITT, Claus; MÜLLER, Martina; DIRSCHINGER, Josef; SCHÖMIG, Albert: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO-2) Trial. In: *J Am Coll Cardiol* Band 41 (2003), Nr. 8, S. 1283-1288
  
109.       **Pache 2005**           PACHE, Jürgen; DIBRA, Alban; MEHILLI, Julinda; DIRSCHINGER, Josef; SCHÖMIG, Albert; KASTRATI, Adnan: Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. In: *Eur Heart J* Band 26 (2005), S. 1262-1268
  
110.       **Payne 2001**           PAYNE, Misty M.: Charles Theodore Dotter - The Father of Intervention. In: *Tex Heart Inst J* Band 28 (2001), S. 28-38
  
111.       **Pfisterer 2006**       PFISTERER, Matthias; BRUNNER-LA ROCCA, Hans P.; BUSER, Peter T.; RICKENBACHER, Peter; HUNZIKER, Patrick; MUELLER, Christian; JEGER, Raban; BADER, Franziska; OSSWALD, Stefan; KAISER, Christoph; for the BASKET-LATE Investigators: Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. In: *J Am Coll Cardiol* Band 48 (2006), S. 2584-91

112.       **Pfisterer 2009**       PFISTERER, Matthias; BRUNNER-LA ROCCA, Hans P.;  
RICKENBACHER, Peter; HUNZIKER, Patrick; MUELLER, Christian; NIETLISPACH,  
Fabian; LEIBUNDGUT, Gregor; BADER, Franziska; KAISER, Christoph; for the  
BASKET Investigators: Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. bare-  
metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up  
of BASKET. In: *Eur Heart J* Band 30 (2009), S. 16-24
113.       **Poorhosseini 2012**   POORHOSSEINI, Hamidreza; KASSAIAN, Seyed E.;  
AGHAJANI, Hasan; ALIDOOSTI, Mohammad; HAJIZEINALI, Ali M.; SALARIFAR,  
Mojtaba; NEMATIPOUR, Ebrahim; AMIRZADEGAN, Ali R.; SHEIKHFATHOLLAHI,  
Mahmood; SHAFIEE, Nahid; HAKKI-KAZAZI, Elham; TOKALDANY, Masoumeh L.:  
On- Label and Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. In: *Tex Heart Inst J* Band  
39 (2012), Nr. 1, S. 24-9
114.       **Rathore 2009**       RATHORE, Sudhir; TERASHIMA, Mitsuyasu; KATOH,  
Osamu; MATSUO, Hitoshi; TANAKA, Noboyushi; KINOSHITA, Yoshihisa; KIMURA,  
Masahi; TUSCHIKANE, Etsuo; NASU, Kenya; EHARA, Mariko; ASAKURA, Keiko;  
ASAKURA, Yasushi; SUZUKI, Takahiko: Predictors of angiographic restenosis  
after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real  
world patients. In: *EuroIntervention* Band 5 (2009), S. 349-354
115.       **Rathore 2010**       RATHORE, Sudhir; KINOSHITA, Yoshihisa;  
TERASHIMA, Mitsuyasu; KATOH, Osamu; MATSUO, Hitoshi; TANAKA, Nobuyoshi;  
KIMURA, Masashi; TSUCHIKANE, Etsuo; NASU, Kenya; EHARA, Mariko; ASAKURA,  
Keiko; ASAKURA, Yasushi; SUZUKI, Takahiko: A comparison of clinical  
presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between  
bare metal stents and drug eluting stents. In: *EuroIntervention* Band 5 (2010), S.  
841-846
116.       **Renz-Polster 2004**   RENZ-POLSTER, Herbert (Hrsg.); KRAUTZIG, Steffen  
(Hrsg.); BRAUN, Jörg (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin : kompakt –  
greifbar – verständlich*. 3. Aufl. München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer

117.       **Rosenbaum 1983**       ROSENBAUM, Paul R.; RUBIN, Donald B.: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. In: *Biometrika* Band 70 (1983), Nr. 1, S. 41-55
  
118.       **Ryan 1988**               RYAN, Thomas J.; FAXON, David P.; GUNNAR, Rolf M.; KENNEDY, J. Ward; KING III, Spencer B.; LOOP, Floyd D.; PETERSON, Kirk L.; REEVES, T. Joseph; WILLIAMS, David O.; WINTERS, William L.; FISCH, Charles (Mitarb.); DESANCTIS, Roman W. (Mitarb.); DODGE, Harold T. (Mitarb.); WEINBERG, Sylvan L. (Mitarb.): Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). In: *J Am Coll Cardiol* Band 12 (1988), Nr. 2, S. 529-45
  
119.       **Ryan 1993**               RYAN, Thomas J.; BAUMAN, William B.; KENNEDY, J. Ward; KEREIAKES, Dean J.; KING III, Spencer B.; MCCALLISTER, Ben D.; SMITH, Sidney C.; ULLYOT, Daniel J.: Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). In: *J Am Coll Cardiol* Band 22 (1993), Nr. 7, S. 2033-54
  
120.       **Salick 2012**               SALICK, Muhammad M.; QADIR, Irfan; PERVEEN, Shazia; FURNAZ, Shumaila; SHARIF, Hasanat: Trends in coronary artery bypass surgery: impact on early outcomes. In: *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* Band 21 (2012), Nr. 4, S. 402-408
  
121.       **SCAAR 2009**               SCAAR: Svenska Coronar Angiografi- och



Angioplastik Registret: *Dokument*. URL

[http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/dokument/cat\\_view/15-dokument/8-manualer-och-formular](http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/dokument/cat_view/15-dokument/8-manualer-och-formular). - Aktualisierungsdatum: 26.09.2009. - Größe 167,5kB. -  
Anschrift: Monica Sterner, SWEDE HEART Coordinator, Uppsala Clinical  
Research Center, UCR, University Hospital, 751 85 Uppsala, Sweden. - Tel.:  
0046-18-6119347. - mailto: [info@ucr.uu.se](mailto:info@ucr.uu.se)

122.       **Schatz 1994**           SCHATZ, Richard A.: Insights from the STRESS  
trial. STent REStenosis Study. In: *J Interven Cardiol* Band 7 (1994), Nr. 6, S.  
575-80
123.       **Schefter 2014**       SCHEFTER, Thomas; SCHUMACHER, Peter  
(Mitbegründer): *Aphorismen, Zitate, Sprüche und Gedichte*. URL  
[https://www.aphorismen.de/suche?](https://www.aphorismen.de/suche?f_autor=656_Christian+Albert+Theodor+Billroth)  
[f\\_autor=656\\_Christian+Albert+Theodor+Billroth](https://www.aphorismen.de/suche?f_autor=656_Christian+Albert+Theodor+Billroth). - Aktualisierungsdatum:  
23.03.2014. - Anschrift: Thomas Schefter, Ebereschenweg 23, 03149 Forst. -  
Tel.: 03562-692860. - mailto: [info@aphorismen.de](mailto:info@aphorismen.de).
124.       **Schlumpf 2004**       SCHLUMPF, Maria: 30 Jahre Ballonkatheter:  
Andreas Grüntzig, ein Pionier in Zürich. In: *Schweizerische Ärztezeitung* Band  
85 (2004), Nr. 7, S. 346-351
125.       **Schumacher 2007**   SCHUMACHER, Martin; SCHULGEN, Gabi: *Methodik  
klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und  
Auswertung*. 2., überarb. und erw. Aufl., Berlin; Heidelberg; New York:  
Springer-Verlag, 2006. - ISBN 978-3-540-36989-9
126.       **Schwalm 2011**       SCHWALM, Torsten; TORNVALL, Per; JAMES, Stefan;  
LAGERQVIST, Bo; HOMBERG, Maria; HEINEN, Anja; CARLSSON, Jörg; on behalf of  
the SCAAR study group: Strut thickness and type of metal alloy of bare metal  
stents and frequency of in-stent-restenosis: Data from the Swedish Angiography

and Angioplasty Registry (SCAAR). In: *Clin Res Cardiol* Band 100 (2011), Suppl. 2, S. 443

127.       **Schwalm 2013**        SCHWALM, Torsten; CARLSSON, Jörg; LAGERQVIST, Bo; JAMES, Stefan K.: Current treatment and outcome of coronary in-stent restenosis in Sweden – a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). In: *EuroIntervention* Band 9 (2013), Nr. 5, S. 564-72
128.       **Schwedische Botschaft Berlin 2011**        SCHWEDISCHE BOTSCHAFT:  
*Identitätsnummern in Schweden: Personenummer (Personnummer)*. URL [http://www.swedenabroad.com/Page\\_\\_\\_\\_\\_84478.aspx](http://www.swedenabroad.com/Page_____84478.aspx) . - Aktualisierungsdatum: 30.11.2011, 18:10. - mailto: [ambassaden.berlin@foreign.ministry.se](mailto:ambassaden.berlin@foreign.ministry.se). - Anschrift: Rauchstraße 1, 10787 Berlin. - Tel.: 030-505060. - Schwedische Botschaft Berlin
129.       **Seldinger 1953**        SELDINGER, Sven I.: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. In: *Acta Radiol* Band 39 (1953), Nr. 5, S. 368-76
130.       **Serruys 1994**        SERRUYS, Patrick W.; JAEGERE, DE, Peter; KIEMENEIJ, Ferdinand; MACAYA, Carlos; RUTSCH, Wolfgang; HEYNDRIKX, Guy; EMANUELSSON, Håkan; MARCO, Jean; LEGRAND, Victor; MATERNE, Pierre; BELARDI, Jorge; SIGWART, Ulrich; COLOMBO, Antonio; GOY, Jean J.; HEUVEL, VAN DEN, Paul; DELCAN, Juan; MOREL, Marie-Angèle: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. In: *N Engl J Med* Band 331 (1994), Nr. 8, S. 489-95
131.       **Serruys 2002**        SERRUYS, Patrick W.; DEGERTEKIN, Muzaffer; TANABE, Kengo; ABIZAID, Alexandre; SOUSA, Edouardo; COLOMBO, Antonio; GUAGLIUMI, Guilio; WIJNS, William; LINDEBOOM, Wietze K.; LIGHART, Jurgen;

FEYTER, DE, Pim J.; MORICE, Marie-Claude; for the RAVEL-Study Group:  
Intravascular Ultrasound Findings in the Multicenter, Randomized, Double-  
Blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-  
expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery  
Lesions) Trial. In: *Circulation* Band 106 (2002), S. 798-803

132.       **Serruys 2009**       SERRUYS, Patrick W.; MORICE, Marie-Claude;  
KAPPETEIN, A. Pieter; COLOMBO, Antonio; HOLMES, David R.; MACK, Michael J.;  
STÄHLE, Elisabeth; FELDMAN, Ted E.; VAN DEN BRAND, Marcel; Bass, Eric J.;  
VAN DYCK, Nic; LEADLEY, Katrin; DAWKINS, Keith D.; MOHR, Friedrich W.:  
Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting  
for Severe Coronary Artery Disease. In: *N Engl J Med* Band 360 (2009), Nr. 10,  
S. 961-72
133.       **Shuchman 2006**       SHUCHMAN, Miriam: Trading Restenosis for  
Thrombosis? New Questions about Drug-Eluting Stents. In: *N Engl J Med* Band  
355 (2006), S. 1949-1952
134.       **Sigwart 1987**       SIGWART, Ulrich; PUEL, Jacques; MIRKOVITCH,  
Velimir; JOFFRE, Francis; KAPPENBERGER, Lukas: Intravascular stents to prevent  
occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. In: *N Engl J Med* Band  
316 (1987), S. 701-6
135.       **Silber 2005**       SILBER, Sigmund; ALBERTSSON, Per; AVILÉS,  
Francisco F.; CAMICI, Paolo G.; COLOMBO, Antonio; HAMM, Christian;  
JØRGENSEN, Erik; MARCO, Jean; NORDREHAUG, Jan-Erik; RUZYLLO, Witold;  
URBAN, Philip; STONE, Gregg W.; WIJNS, William; PRIORI, Silvia G. (Mitarb.);  
ANGELES ALONSO GARCIA, Maria (Mitarb.); BLANC, Jean-Jacques (Mitarb.);  
BUDAJ, Andrzej (Mitarb.); COWIE, Martin (Mitarb.); DEAN, Veronica (Mitarb.);  
DECKERS, Jaap (Mitarb.); FERNANDEZ BURGOS, Enrique (Mitarb.); LEKAKIS, John  
(Mitarb.); LINDAHL, Bertil (Mitarb.); MAZZOTTA, Gianfranco (Mitarb.);  
MCGREGOR, Keith (Mitarb.); MORAIS, João (Mitarb.); OTO, Ali (Mitarb.);

SMISETH, Otto A. (Mitarb.): Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. In: *Eur Heart J* Band 26 (2005), Nr. 8, S. 804-847

136.       **Simpson 1951**       SIMPSON, E. H.: The Interpretation of Interaction in Contingency Tables. In: *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* Band 13 (1951), Nr. 2, S. 238-241

137.       **Simsek 2011a**       SIMSEK, C.; SERRUYS, Patrick W.: Developments in coronary artery stenting: primum non nocere. In: *Panminerva Med* Band 53 (2011), Nr. 1, S. 19-30

138.       **Simsek 2011b**       SIMSEK, Cihan; MAGRO, Michael; BOERSMA, Eric; ONUMA, Yoshinobu; NAUTA, Sjoerd; DAEMEN, Joost; GASPERSZ, Marcia; GEUNS, VAN, Robert-Jan; GIESSEN, VAN DER, Willem; DOMBURG, VAN, Ron; SERRUYS, Patrick: Comparison of Six-Year Clinical Outcome of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents to Bare-Metal Stents in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: An Analysis of the RESEARCH and T-SEARCH Registries. In: *J Invasive Cardiol* Band 23 (2011), Nr. 8, S. 336-41

139.       **Sobotta 2000**       SOBOTTA, Johannes; PUTZ, R. (Hrsg.); PABST, R. (Hrsg.); PUTZ, Renate (Mitarb.): *Sobotta: Atlas der Anatomie des Menschen*. Bd. 2: *Rumpf, Eingeweide, untere Extremität*. 21. Aufl. Ersterschienen in München: Lehmanns Verlag, 1904. - 2000 im Urban & Fischer Verlag. - ISBN 3-437-41940-4, S. 86

140.       **Socialstyrelsen 2013**       SOCIALSTYRELSEN: *The National Board of Health and Welfare*. URL <http://www.socialstyrelsen.se>. - Aktualisierungsdatum: 04.02.2013. - Anschrift: Socialstyrelsen, SE-106 30 Stockholm, Sweden. - Tel.: +46 (0)75 247 30 00. - mailto: [socialstyrelsen@socialstyrelsen.se](mailto:socialstyrelsen@socialstyrelsen.se)

141.       **Spertus 2006**               SPERTUS, John A.; KETTELKAMP, Richard; VANCE, Clifton; DECKER, Carole; JONES, Philip G.; RUMSFELD, John S.; MESSENGER, John C.; KHANAL, Sanjaya; PETERSON, Eric D.; BACH, Richard G.; KRUMHOLZ, Harlan M.; COHEN, David J.: Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: Results From the PREMIER Registry. In: *Circulation* Band 113 (2006), S. 2803-2809
  
142.       **Statistics Sweden 2013**       STATISTICS SWEDEN: *Befolkningsstatistik*.  
URL [http://www.scb.se/Pages/TableAndChart\\_\\_\\_\\_244145.aspx](http://www.scb.se/Pages/TableAndChart____244145.aspx) . -  
Aktualisierungsdatum: 10.01.2013. - mailto: [information@scb.se](mailto:information@scb.se). - Anschrift:  
Box 24300, SE 104 51 Stockholm. - Tel.: +46 8 506 940 00. - Statistics Sweden
  
143.       **Stone 2004**               STONE, Gregg W.; ELLIS, Stephen G.; COX, David A.; HERMILLER, James; O'SHAUGHNESSY, Charles; TIFT MANN, James; TURCO, Mark; CAPUTO, Ronald; BERGIN, Patrick; GREENBERG, Joel; POPMA, Jeffrey J.; RUSSELL, Mary E.; for the TAXUS-IV Investigators: A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. In: *N Engl J Med* Band 350 (2004), S. 221-31
  
144.       **Stone 2007**               STONE, Gregg W.; MOSES, Jeffrey, W.; ELLIS, Stephen G.; SCHOFER, Joachim; DAWKINS, Keith D.; MORICE, Marie-Claude; COLOMBO, Antonio; SCHAMPAERT, Erick; GRUBE, Eberhard; KIRTANE, Ajay J.; CUTLIP, Donald E.; FAHY, Martin; POCKOCK, Stuart J.; MEHRAN, Roxana; LEON, Martin B.: Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. In: *N Engl J Med* Band 356 (2007), S. 998-1008
  
145.       **Svilaas 2008**               SVILAAS, Tone; VLAAR, Pieter; HORST, VAN DER, Iwan C.; DIERCKX, Gilles F.H.; SMET, DE, Bart J.G.L.; HEUVEL, VAN DEN, Ad F.M.; ANTHONIO, Rutger L.; JESSURUN, Gillian A.; TAN, Eng-Shiong; SUURMEIJER, Albert J.H.; ZIJLSTRA, Felix: Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. In: *N Engl J Med* Band 358 (2008), S. 557-567

146.       **Škultétyová 2013**       ŠKULTÉTYOVÁ, Zuzana: *Biomaterialiendatenbank. Erarbeitung konstruktionsmethodischer Grundlagen für die Entwicklung von Produkten in der Medizintechnik*. URL:  
<http://www.biomaterialienkatalog.de/index.php?katalog=metalle&a=1&b=1&c=0&d=1&e=0&f=0&limit=40>. -  
Aktualisierungsdatum: 07.02.2013. - Anschrift: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für Maschinenkonstruktion, Lehrstuhl Konstruktionstechnik, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg. - Tel.: +49(0)391/6718522. - mailto: [info@biomaterialienkatalog.de](mailto:info@biomaterialienkatalog.de)
147.       **Tanabe 2004**       TANABE, Kengo; HOYE, Angela; LEMOS, Pedro A.; AOKI, Jiro; ARAMPATZIS, Chourmouzios A.; SAIA, Francesco; LEE, Chi-hang; DEGERTEKIN, Muzzafer; HOFMA, Sjoerd H.; SIANOS, Georgios; MCFADDEN, Eugene; SMITS, Pieter C.; GIESSEN, VAN DER, Willem J.; FEYTER, DE, Pim; DOMBURG, VAN, Ron T.; SERRUYS, Patrick W.: Restenosis Rates Following Bifurcation Stenting With Sirolimus-Eluting Stents for De Novo Narrowings. In: *Am J Cardiol* Band 91 (2004), S. 115-118
148.       **Taylor 2009**       TAYLOR, Jennifer: SWEDEHEART: Sweden's new online cardiac registry, the first of its kind. In: *Eur Heart J* Band 30 (2009), S. 2165-2173
149.       **The TIMI study group 1985**       THE TIMI STUDY GROUP: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase 1 findings. In: *N Engl J Med* Band 312 (1985), S. 932-936
150.       **Thuesen 2010**       THUESEN, Leif; HOLM, N. R.: Late coronary stent thrombosis. In: *Minerva Med* Band 101 (2010), S. 25-33
151.       **Thygesen 2007**       THYGESEN, Kristian; ALPERT, Joseph S.; WHITE, Harvey D.: Universal definition of myocardial infarction. In: *Eur Heart J* Band 28 (2007), S. 2525-2538

152.       **Togane 2000**       TOGANE, Yuko; MORITA, Toshisuke; SUEMATSU, Makoto; ISHIMURA, Yuzuru; YAMAZAKI, Jun-Ichi; KATAYAMA, Shigehiro: Protective roles of endogenous carbon monoxide in neointimal development elicited by arterial injury. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Band 278 (2000), S. H623-H632
153.       **Tonino 2009**       TONINO, Pim A.L.; DE BRUYNE, Bernard; PIJLS, Nico H.J.; SIEBERT, Uwe; IKENO, Fumiaki; VAN'T VEER, Marcel; KLAUSS, Volker; MANOHARAN, Ganesh; ENGSTRØM, Thomas; OLDROYD, Keith G.; VER LEE, Peter N.; MACCARTHY, Philip A.; FEARON, William F.: Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. In: *N Engl J Med* Band 360 (2009), S. 213-224
154.       **Trampisch 1997**       TRAMPISCH, Hans J.; WINDELER, Jürgen (Hrsg.); EHLE, Bernhard (Mitarb.); LANGE, Stefan (Mitarb.): *Medizinische Statistik: Mit 102 Abbildungen und 89 Tabellen* / SCHEUTEN, Monika (Bearb.). 1. Aufl. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1997. - ISBN 3-540-62218-7
155.       **Uppsala Clinical Research Center 2012**   UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER: *Quality Registries* / LINDAHL, Bertil (Direktor); HEDMAN, Peter (Mitarb.). URL <http://www.ucr.uu.se/en/index.php/quality-registries-service>. - Aktualisierungsdatum: 18.09.2012. - Anschrift: Scheele Building, Science Park, Dag Hammarskjölds väg 50A level 3, SE-751 85 Uppsala, Schweden. - Tel.: +46-767217894. - mailto: [peter.hedman@ucr.uu.se](mailto:peter.hedman@ucr.uu.se)
156.       **Weisz 2006**       WEISZ, Giora; LEON, Martin B.; HOLMES, David R.; KERELAKES, Dean J.; CLARK, Mel R.; COHEN, Barry M.; ELLIS, Stephen G.; COLEMAN, Patrick; HILL, Carolyn; SHI, Chunxue; CUTLIP, Donald E.; KUNTZ, Richard E.; MOSES, Jeffrey W.: Two-Year Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Results From the Sirolimus-Eluting Stent in Novo Native coronary Lesions (SIRIUS) Trial. In: *J Am Coll Cardiol* Band 47 (2006), S. 1350-5

157.       **Weisz 2009**               WEISZ, Giora; LEON, Martin B.; HOLMES, David R.;  
KEREIAKES, Dean J.; POPMA, Jeffrey J.; TEIRSTEIN, Paul S.; COHEN, Sidney A.;  
WANG, Hong; CUTLIP, Donald E.; MOSES, Jeffrey W.: Five-Year Follow-Up  
After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Results of the SIRIUS (Sirolimus-  
Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. In: *J Am Coll Cardiol*  
Band 53 (2009), S. 1488-97
  
158.       **Weiß 2010**               WEISS, Christel; RZANY, Berthold: *Basiswissen*  
*Medizinische Statistik*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010. -  
ISBN 978-3-642-11336-9
  
159.       **Welsch 2003**               WELSCH, Ulrich (Hrsg.): *Lehrbuch Histologie:*  
*Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie*. 1. Aufl. München: Urban &  
Fischer, Elsevier GmbH, 2003. - ISBN 3-437-42420-3
  
160.       **Windecker 2008**       WINDECKER, Stephan; SERRUYS, Patrick W.;  
WANDEL, Simon; BUSZMAN, Pawel; TRZNADEL, Stanislaw; LINKE, Axel; LENK,  
Karsten; ISCHINGER, Volker K.; EBERLI, Franz; CORTI, Roberto; WIJNS, William;  
MORICE, Marie-Claude; MARIO, DI, Carlo; DAVIES, Simon; GEUNS, VAN, Robert-  
Jan; EERDMANS, Pedro; ES, VAN, Gerrit-Anne; MEIER, Bernhard; JÜNI, Peter:  
Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting  
stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a  
randomised non-inferiority trial. In: *Lancet* Band 372 (2008), S. 1163-73
  
161.       **Zahn 2004**               ZAHN, Ralf; HAMM, Christian W.; ZEYMER, Uwe;  
SCHNEIDER, Steffen; NIENABER, Christoph A.; RICHARDT, Gert; KELM, Malte;  
LEVENSON, Benny; BONZEL, Tassilo; TEBBE, Ulrich; SCHÖBEL, Wolfgang A.;  
SABIN, Georg; SENGES, Jochen: Aktuelle Indikationsstellung und Sicherheit beim  
Einsatz des koronaren Sirolimus-Stents im klinischen Alltag in Deutschland. In:  
*Herz* Band 2 (2004), S. 181-186
  
162.       **Zahn 2012**               ZAHN, Ralf; NEUMANN, Franz-Josef; BÜTTNER,

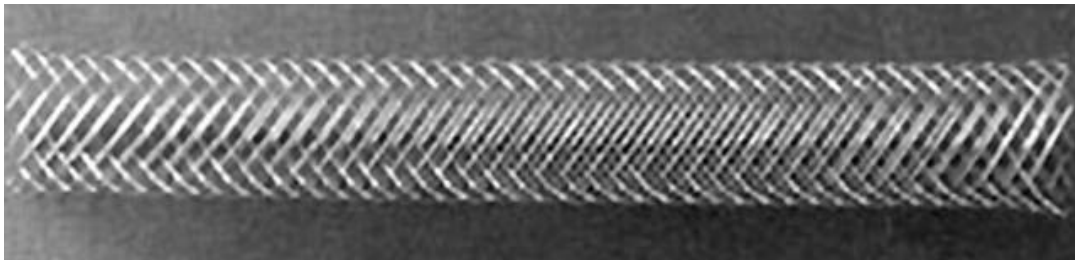


Heinz-Joachim; RICHARDT, Gert; SCHNEIDER, Steffen; LEVENSON, Benny; TEBBE, Ulrich; SABIN, Georg; NIENABER, Christoph A.; PFANNEBECKER, Thomas; HAMM, Christian W.: Long-term follow-up after coronary stenting with the sirolimus-eluting stent in clinical practice: results from the prospective multi-center German Cypher Stent Registry. In: *Clin Res Cardiol* Band 9 (2012), S. 709-716

## Anhang

**Anhang 1:** Wallstent, der erste intrakoronare Stent, ein selbstexpandierender Rohrgeflecht-Stent (tubular mesh).

Aus BUTANY, J.; CARMICHAEL, K.; LEONG, S. W.; COLLINS, M. J.:  
Coronary artery stents: identification and evaluation. In: *J Clin Pathol*  
Band 58 (2005), S. 795-804, Copyright Hinweis 2013. Wiedergabe mit  
freundlicher Genehmigung durch BMJ Publishing Group Ltd.



*Anhang 1*

**Anhang 2:** Bx Velocity (CYPHER) von Cordis, ein Slotted-Tube-Stent aus 316L-Edelstahl mit 140µm Strebendicke, als BMS (Bx Velocity) oder DES (CYPHER).

Aus BUTANY, J.; CARMICHAEL, K.; LEONG, S. W.; COLLINS, M. J.:  
Coronary artery stents: identification and evaluation. In: *J Clin Pathol*  
Band 58 (2005), S. 795-804, Copyright Hinweis 2013. Wiedergabe mit  
freundlicher Genehmigung durch BMJ Publishing Group Ltd.  
Originalbild auf <http://www.cordis.com>



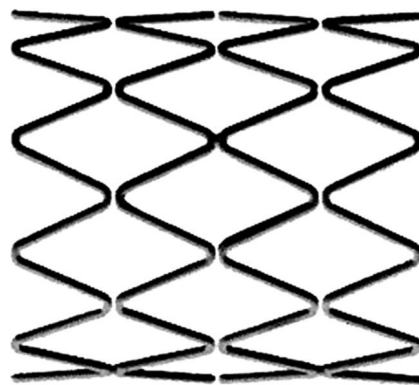
*Anhang 2*

**Anhang 3:** Medtronic Driver, ein BMS mit L605-Kobaltchrom-Legierung und einer Strebendicke von 91µm, durch die FDA 2003 zugelassen. Der Stent in modularem Design fñgt sich aus mehreren kronenförmigen Modulen zusammen (Lapp 2009).

Aus BUTANY, J.; CARMICHAEL, K.; LEONG, S. W.; COLLINS, M. J.:

Coronary artery stents: identification and evaluation. In: *J Clin Pathol* Band 58 (2005), S. 795-804, Copyright Hinweis 2013. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch BMJ Publishing Group Ltd.

Originalbild aus Driver-Broschüre

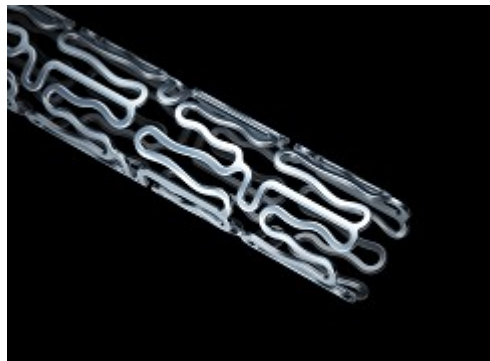


*Anhang 3*

**Anhang 4:** Multi Link Vision, Abbott Vascular, BMS aus L605-Kobalt-Chrom-Legierung, Strebendicke 81µm, Slotted-Tube-Design.

Aus Abbott Vascular: *Multi-Link Vision Coronary Stent System*. URL <http://www.abbottvascular.com/us/multi-link-vision.html>. -

Aktualisierungsdatum: 03/2012. - Anschrift: Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, Dept. 377 Bldg. AP6A-1, Abbott Park, IL 60064, USA. - mailto: [webmaster@abbott.com](mailto:webmaster@abbott.com). Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Vascular.



*Anhang 4*

**Anhang 5:** Stents, die über 300 Mal implantiert wurden mit Herstellerangaben.

Nach Daten des SCAARs selbst erstellt.

Stents	Hersteller	Ort	Land
Cordis Cypher	Cordis Corporation	Miami Lakes	USA
Medtronic Driver	Medtronic Inc.	Fridley	USA
Abbott Multilink Vision	Abbott	Chicago	USA
BS Taxus Express2	Boston Scientific	Natick	USA
BS Liberté (BS VeriFLEX)	Boston Scientific	Natick	USA
Braun Coroflex Blue	Braun	Melsungen	Deutschland
Braun Coroflex	Braun	Melsungen	Deutschland
Abbott Flexmaster F1	Abbott	Chicago	USA
Medtronic Endeavor	Medtronic Inc.	Fridley	USA
BS Taxus Liberté	Boston Scientific	Natick	USA
Sorin Chrono	Sorin Group	Mailand	Italien
Hexacath Titan2	Hexacath	Rueil-Malmaison	Frankreich
Sorin Carbostent	Sorin Group	Mailand	Italien
Terumo Tsunami	Terumo Corporation	Tokio	Japan
Abbott Xience V*	Abbott	Chicago	USA
Boston Scientific Promus*	Boston Scientific	Natick	USA
Invatec Skylor	Invatec S.p.A.	Roncadelle	Italien
Medtronic Endeavor Resolute	Medtronic Inc.	Fridley	USA
Abbott Xience Prime	Abbott	Chicago	USA
BS Promus Element	Boston Scientific	Natick	USA

*\*Abbott Xience V und Boston Scientific Promus sind zusammengefasst als Xience V Promus*

**Anhang 6:** Patienteninformation über Aufnahme in das übergeordnete Register  
SWEDEHEART im Original auf Schwedisch.

Daten des SCAARs.

Patientinformation

**Nationella Kvalitetsregister - information till dig som är patient**

För att utveckla och säkra vårdens kvalitet har..... (Ange vårdgivare och därmed personuppgiftsansvarig) valt att rapportera dina uppgifter till SWEDEHEART

**Du bidrar till en bättre vård!**

Genom att vara med i Nationella Kvalitetsregister bidrar du till att förbättra vården. Ju fler som deltar, desto statistiskt säkrare blir resultaten. Resultaten använder vi sedan i vårt förbättringsarbete.

### **Registren bidrar till bättre kvalitet**

Kvalitetsregistren bidrar till ny kunskap om bästa behandlingsalternativ och operationsteknik inom många områden. I kvalitetsregistren samlas uppgifter om behandling och resultat för olika patientgrupper från hela landet. De kan därför användas för att jämföra vården mellan olika sjukhus.

### **Du skyddas av sekretess**

Dina uppgifter i kvalitetsregistren är sekretesskyddade och behandlas på samma sätt som journaluppgifter. Uppgifterna tas bort när de inte längre behövs.

### **Dina rättigheter som patient**

Som patient har du rätt att få veta vilka kategorier av mottagare som personuppgifterna kan komma att lämnas ut t ex att det kan bli aktuellt att uppgifterna lämnas ut för forskningsändamål. Du har också rätt att få veta om dina uppgifter är hämtade från någon annan källa än patientjournalen eller dig själv. Du kan även få dina uppgifter borttagna eller tacka nej till att bli registrerad.

För att få ett utdrag på vilka uppgifter som registrerats i kvalitetsregistren kontakta:  
..... (Ange personuppgiftsombud eller personuppgiftsansvarig som ombesörjer utdrag enligt § 26 PuL)

.....

Ort och Datum

.....

Ansvarig chef

.....

Vårdenhets chef

**Anhang 7:** Online-Formular des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers im Original auf Schwedisch.

Aus SCAAR: Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret:

*Dokument.* URL

[http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/dokument/cat\\_view/15-](http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/dokument/cat_view/15-dokument/8-manualer-och-formular)

[dokument/8-manualer-och-formular](http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/dokument/cat_view/15-dokument/8-manualer-och-formular). - Aktualisierungsdatum:

26.09.2009. - Größe 167,5kB. - Anschrift: Monica Sterner,

SWEDEHEART Coordinator, Uppsala Clinical Research Center, UCR,

University Hospital, 751 85 Uppsala, Schweden. - Tel.: 0046-18-

6119347. - mailto: [info@ucr.uu.se](mailto:info@ucr.uu.se)

## SCAAR 2

Personnummer:

## Angio + PCI

Procedurdatum:

<b>Personuppgifter</b>			
Datum för procedur			
Personnr eller motsv.			
Förnamn		Efternamn	
Kön	<b>1 = Man    2 = Kvinna</b>		
Födelsedatum		Ålder	
Typ av registrering	<b>1 = Angio    2 = PCI    3=Angio + PCI    4=CT-Angio</b>		
Jourtid	<b>1=Planerad på kontorstid    2=Akutfall på kontorstid</b> <b>3=Akutfall på jourtid    4=Subakut på kontorstid</b>		
Remitterande enhet			
<b>Kliniska bakgrundsdata</b>			
Längd (cm)		Vikt (kg)	
S-Kreatinin (mikromol/L)			
Tidigare PCI	<b>1=Nej    2=Ja    0=Okänt</b>		
Tidigare CABG	<b>1=Nej    2=Ja    0=Okänt</b>		
Diabetes	<b>1 = Nej    3 = Ja, insulinbehandlad</b> <b>4 = Ja, ej insulinbehandlad    0 = Okänt</b>		
Tobak	<b>1= Icke rökare    2= X-Rökare    3 = Rökare    0 = Okänt</b>		
Behandlad hypertoni	<b>1=Nej    2=Ja    0=Okänt</b>		
Lipidsänkande medel	<b>1=Nej    2=Ja    0=Okänt</b>		
Tidigare infarkt	<b>1=Nej    2=Ja    0=Okänt</b>		
<b>Angiografiska bakgrundsdata</b>			
Angiograför			
Indikation	<b>1=Stabil kranskärlssjukdom</b> <b>2=Instabil kranskärlssjukdom</b> <b>3=ST-höjningsinfarkt</b> <b>4=St-höjningsinfarkt/Rescue PCI</b> <b>5=ST-höjningsinfarkt/utan pågående ischemi</b> <b>6=Oklara bröstsmärtor</b> <b>7=Tyst ischemi    8=Arytmiutredning</b> <b>9=Vitieutredning</b> <b>10=Akut hjärtinfarkt - mekaniskt komplikation</b> <b>11=Forskning och utveckling</b> <b>12=Hjärtsvikt/kardiomyopati</b> <b>13=Misstänkt komplikation Angio/PCI</b> <b>14=Aortaanerysm/dissektion</b> <b>15=Kontroll efter transplantation    16=Hjärtstopp</b> <b>17=Misstänkt komplikation vid CABG    0=Övrigt</b> <b>18=Cor ai ej genomförbar</b> <b>19=CT inför lungvensablation</b> <b>20=CT inför pre-op</b>		
Canadian Class	<b>1 = I    2 = II    3 = III    4 =IV    0 =</b> <b>Okänt</b>		
Killip klass	<b>1 = Killip I    2 = Killip II    3 = Killip III    4 = Killip IV    0 =</b> <b>Okänt</b>		
Myokardskademarkör	<b>0 = Okänt    1 = Nej    2 = Ja</b>		
ST-segment sänkning	<b>0 = Okänt    1 = Nej    2 = Ja</b>		



Punktionställe	<b>1=A femoralis    3=A brachialis    4=A axillaris</b> <b>5=A radialis höger    6=A radialis vänster    7=A radi + A femor</b> <b>8=A femoralis konverterad från radialis</b> <b>9 = A radialis konverterad från A femoralis    0=Övriga</b>		
Datum för punktion		Klockslag för punktion	
Angiografi			
Angiografiskt fynd			
Stenos/okklusion i CABG-graft	<b>1 = Nej    2 = Ja    0 = Okänt</b>		
Stenos/okklusion i tidigare PCI-behandlat segment	<b>1 = Nej    2 = Ja    0 = Okänt</b>		
Markera fynd på bilden	Fyll i uppgifter om graft nedan		
		Graft till	Segment    Stenosgrad
Fynd	1 = Normalt /Atermatos 2 = 1-kärl ej HS 3 = 2-kärl ej HS 4 = 3-kärl ej HS 5 = HS + 1-kärl	6 = HS + 2-kärl 7 = HS + 3-kärl 8 = HS 0 = Ej konklusiv undersökning	

Segement historik/Restenoser		
Segmen t nr	Restenos 1= Nej 2= Ja	Ocklusion 1= Nej 2= Ja, akut presentation 3= Ja, utan akut presentation 4= Tromb utan ocklusion 0= Okänt
<b>Angiografi avslut</b>		
Angio fritext för utlåtande		
Stresskardiomyopati	<b>1=Nej 2=Ja 3=Misstänkt</b>	
Primärt beslut	<b>1=Ingen åtgärd 2=Fortsatt medicinsk behandling</b> <b>3=Fortsatt utredning 4=Klaffoperation</b> <b>5=CABG 6=Klaffoperation + CABG 7=PCI+CABG</b> <b>8=PCI elektiv 9=PCI ad hoc</b> <b>10=Remitterad till annat centrum 11=Annat operativt ingrepp</b>	
Avböjd från operation	<b>0 = Okänt 1 = Nej 2 = Ja</b>	

PCI					
Operatör					
<b>Behandlade segment</b>					
Segment					
Graft					
Nummer på stenosis i samma segment					
Ocklusion					
Stenostyp					
Stenosklass					
Procedurtyp					
Stent					
Diameter					
Maxtryck ballong i stent					
Stentlängd (mm)					
Stentslut					
Efterdilatation av stentet					

Läkemedelsballong (DEB)					
Diameter (DEB) mm					
Maxtryck ballong (DEB) (mm)					
Ballonglängd DEB (mm)					
Uppblåsningstid DEB (s)					
Lokal framgång					
<b>Diagnostik (vid PCI)</b>					
Någon diagnostik vid PCI	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Tryck	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Doppler	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
IVUS	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Annan	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
<b>Sekundärt beslut</b>					
Ingen ytterligare åtgärd					
Fortsatt PCI vid annat tillfälle					
CABG akut					
CABG ej akut					
Annat					
<b>Adjuvant terapi</b>					
Någon adjuvant terapi vid PCI	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Aortaballongpump	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Annan vänsterkammar-assist	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Lucas	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Distal protection device	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Pacemaker	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Trombectomy	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Annat	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt				
Genomlysningstid (min:sek)					
Stråldos					

Kontrastmedel	<b>1</b> =Hexabrix, <b>320</b> mgI/ml <b>2</b> =Iomeron, styrka ____ mgI/ml <b>3</b> =Iopamiro, styrka ____ mgI/ml <b>4</b> =Omnipaque, <b>300</b> mgI/ml <b>5</b> =Optiray, <b>300</b> mgI/ml	<b>6</b> =Ultravist, <b>300</b> mgI/ml <b>7</b> =Visipaque, <b>270</b> mgI/ml <b>8</b> =Visipaque, <b>320</b> mgI/ml <b>9</b> =Xenetix, styrka ____ mgI/ml <b>0</b> =Övrigt
Kontrastmedel (ml)		
Annan kontrastmedelsundersökning		
Artärförslutning	<b>1</b> =Femostop <b>2</b> =AngioSeal <b>3</b> =Kvarlämnad artärskida <b>4</b> =Perclose <b>5</b> =Vasoseal <b>6</b> =Starclose	<b>7</b> = Femoseal <b>8</b> = TR band <b>81</b> = Radiostop <b>9</b> =Handkompression <b>10</b> = Eget förband <b>0</b> =Övrigt
General success	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>3</b> = Endast diagnostik	
Komplett revaskularisering	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt	
PCI fritext för utlåtande		

### Antitrombotisk medicinering före (inom 24h)

Antitrombotisk medicinering före PCI	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Trombolys	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
ASA	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Clopidogrel/ticlopidin (Plavix/Ticlid)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Prasugrel /Efient)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Heparin	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Dalteparin (Fragmin)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Enoxaparin (Klexane)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Annat lågmolekylärt heparin	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Bivalirudin (Angiox)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Fondaparinux (Arixtra)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Abciximab (Reopro)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Eptifibatid (Integrilin)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Tirofiban (Aggrastat)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Warfarin (Waran)	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt
Övriga	<b>1</b> = Nej <b>2</b> = Ja <b>0</b> = Okänt

## Antitrombotisk medicinering under/direkt i anslutning PCI

Antitrombotisk medicinering under/direkt i anslutning till PCI	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Trombolys	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
ASA	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Clopidogrel/ticlopidin (Plavix/Ticlid)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Prasugrel /Efient)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Heparin	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Dalteparin (Fragmin)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Enoxaparin (Klexane)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Annat lågmolekylärt heparin	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Bivalirudin (Angiox)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Fondaparinux (Arixtra)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Abciximab (Reopro)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Eptifibatid (Integrilin)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Tirofiban (Aggrastat)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Warfarin (Waran)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Övriga	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>

## Komplikation på Lab

Komplikation	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Allergisk reaktion lätt/måttlig	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Allergisk reaktion allvarlig	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Behandlingskrävande arytmi	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Hemodynamisk komplikation	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Neurologisk komplikation	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Vaskulär (endast icke coronara kärl)	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Tappat stent	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Bestående sidogrensocklusion	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Perforation	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Tamponad	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Akut CABG från lab	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>
Annan allvarlig komplikation	<b>1 = Nej</b>	<b>2 = Ja</b>	<b>0 = Okänt</b>

Avliden	<b>1</b> = Nej	<b>2</b> = Ja	<b>0</b> = Okänt
Procedurrelaterad död	<b>1</b> = Nej	<b>2</b> = Ja	<b>0</b> = Okänt

**Anhang 8:**   Arbeitsgruppe des Schwedischen Koronarangiografie- und Angioplastie-Registers (SCAAR) und weitere Beteiligte [92]

**Arbeitsgruppe des SCAARs:**

Erster Vorsitzender: Stefan James, Uppsala. - E-Mail: stefan.james@akademiska.se

Zweiter Vorsitzender, Kontaktperson des SCAARs: Bo Lagerqvist, Uppsala. - E-Mail: bo.lagerqvist@ucr.uu.se

Jörg Carlsson, Kalmar, Schweden

Agneta Flink, Gothenburg, Schweden

Ole Fröbert, Orebro, Schweden

Goran Olivecrona, Lund, Schweden

Elemir Omerovic, Gothenburg, Schweden

Johan Nilsson, Umeå, Schweden

Nawzad Saleh, Stockholm, Schweden

Jonas Persson, Danderyd, Schweden

Oscar Angerås, NÄL / Sahlgrenska, Schweden

Robert Kastberg, Gävle, Schweden

Mattias Götberg, Lund, Schweden

**Statistische Auswertung:**

Bo Lagerqvist, Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Schweden

Jörg Carlsson, Kalmar, Schweden

**Koordinatorin für SWEDEHEART:**

Monica Sterner, Anschrift: Uppsala Clinical Research Center, UCR, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, Schweden. - Tel.: 0046-18-6119347. - E-Mail: monica.sterner@ucr.uu.se

## Publikationsverzeichnis

Teile der Forschungsarbeit wurden in folgenden Formaten publiziert:

**Vortrag:** TCT San Francisco, Kalifornien, USA, 2011: CARLSSON, Jörg; TORNVALL, Per; SCHWALM, Torsten; HOMBERG, Maria; JAMES, Stefan; LAGERQVIST, Bo: TCT-40: Strut thickness and type of metal alloy of bare metal stents and frequency of in-stent-restenosis: Data from the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Vortragender: JAMES, Stefan. In: *J Am Coll Cardiol* Band 58 (2011), Nr. 20s1, Suppl B, S. B12. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.045

**Poster/Abstract:**

Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Düsseldorf 2011: SCHWALM, Torsten; TORNVALL, Per; JAMES, Stefan; LAGERQVIST, Bo; HOMBERG, Maria; HEINEN, Anja; CARLSSON, Jörg; on behalf of the SCAAR study group: Strut thickness and type of metal alloy of bare metal stents and frequency of in-stent-restenosis: Data from the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). In: *Clin Res Cardiol* Band 100 (2011), Suppl 2, S. 443

## **Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Jörg Carlsson für das Überlassen des Themas und die gute Betreuung bedanken.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

9 783835 196275 0

